

**Perfusionsverhalten und Sofortfunktion
von Hundenieren bei pulsierender und
nichtpulsierender hypothermer Perfusion
zur Nierenkonservierung
Eine Vergleichsuntersuchung**

Frieder Berr

—

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

Perfusionsverhalten und Sofortfunktion von Hundenieren
bei pulsierender und nichtpulsierender hypothermer Perfusion
zur Nierenkonservierung. Eine Vergleichsuntersuchung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Frieder Berr

aus

Landshut

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Pichlmaier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Heberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	
Aufgabe und Methoden der Nierenkonservierung	1
Prinzip der maschinellen Dauerperfusion	3
pulsierende und nichtpulsierende Nierenperfusion	4
Problematik einer Vergleichsuntersuchung	6
Material und Methodik	
Vorbereitung und Narkose der Versuchstiere	8
Nephrektomietechnik	9
Beschreibung der Perfusionssysteme	10
Perfusatzzusammensetzung	12
Kontrolle des Perfusionsverlaufes	14
Transplantationstechnik	15
Funktionsuntersuchungen nach Transplantation	16
Auswertung der Versuchsdaten	20
Ergebnisse	
I. Perfusionsdaten	21
a) Vitalitätsparameter	21
b) Perfusatkonzentrationen	22
II. Funktionsdaten	23
a) Inulin-, PAH - Clearance und -Extraktion	23
b) Harnuntersuchungen	24
III. Histologie	25
Diskussion	
A) Voraussetzungen der Vergleichsuntersuchung	26
B) Vergleich pulsierender und nichtpulsierender Perfusion unter Berücksichtigung der in der Organkonservierung häufig zitierten Untersuchungen:	
I. Durchströmungsrate und Gefäßwiderstand	28
II. Ödembildung	34
III. Lactatazidose	36
IV. Perfusatkonzentrationen	38
1. Eiweißkonzentration	39
2. Lactat/Pyruvat - Quotient	39
3. Glucosekonzentration	40
4. Kaliumkonzentration	42

	Seite
V. Nierenfunktion	44
1. Minutenvolumen, Elektrolyt- und Enzymgehalt des Harns	44
2. PAH- und Inulin-clearance	46
C) Folgerungen	47
Zusammenfassung	49
Tabellen und Abbildungen	51
Literaturverzeichnis	70

Einleitung

Die allogene Organtransplantation - in der Klinik speziell der Niere - macht es erforderlich, die Organe von der Entnahme aus dem Spender bis zur Implantation in den Empfänger zu konservieren: dies ist die Aufgabe der Organkonservierung. Sie muß die Zeit überbrücken, in der die Histokompatibilität getestet, ein geeigneter Empfänger ausgewählt und die Transplantation vorbereitet wird:

Schon die Anreise des möglichen Empfängers zum Transplantationszentrum dauert im allgemeinen einige Stunden. Der Patient leidet an chronischer Niereninsuffizienz; er muß deshalb vor der Operation gründlich untersucht werden.

So verlangen erhöhte Serumkaliumspiegel und die Retention harnpflichtiger Substanzen häufig noch eine Dialyse des Patienten vor der Operation, um ihn nicht intraoperativ unnötig zu gefährden (z.B. durch Herzstillstand bei erhöhtem Serumkaliumspiegel). Wegen der postoperativen immunsuppressiven Behandlung muß ein Infekt mit Sicherheit ausgeschlossen werden; denn die Immunsuppression unterdrückt auch die normale Infektabwehr. So vergeht mit den Vorbereitungen zur Transplantation erfahrungsgemäß eine Zeit von 15 bis 24 Stunden - häufig jedoch noch länger (Wochenende, Personalmangel).

Für diese Zeit ist die Organkonservierung unumgänglich, d.h. das Organ soll außerhalb des Körpers am Leben erhalten werden. Das kann zum einen durch die einfache hypotherme

Lagerung erfolgen: so kann man aufgrund der Stoffwechselreduktion bei 4°C (61) blutleer gespülte Nieren allein durch diese Lagerung bis zu 15 Stunden konservieren (87); wenn man die Organe mit einer speziellen Elektrolytlösung, die dem intrazellulären Elektrolytmilieu angepaßt ist (hoher Kalium-, niedriger Natriumspiegel), blutleer spült, kann die Konservierung der Niere auf mindestens 24 Stunden ausgedehnt werden (17, 18), im Experiment wurden bei unphysiologisch hoher Osmolalität dieser Elektrolytlösung sogar 72 Stunden beschrieben (87). Für den Normalfall würde diese Zeitspanne völlig ausreichen.

Meist sind die Nieren aber, sofern es sich um Leichen-
nieren handelt, durch eine mehr oder weniger lange warme
Ischämie vorgeschädigt. Deshalb muß vor Implantation einer
Niere unbedingt ihre Vitalität getestet werden. Eine zu-
verlässige Vitalitätstestung für die einfache hypotherme
Lagerung steht jedoch aus. In dieser Hinsicht ist der hy-
pothermen Lagerung die zweite in der Organkonservierung
übliche Methode deutlich überlegen: die maschinelle hypo-
therme Dauerperfusion in einem geschlossenen System. Die
maschinelle Perfusion erlaubt es, die Vitalität der Nie-
re in vitro anhand ihres Gefäßwiderstands - gemessen als
Perfusionsdruck - und der Ausschüttung cytoplasmatischer
und mitochondrialer Enzyme zu beurteilen. Dies konnte von
mehreren Untersuchern nachgewiesen werden (6, 9, 35,
62). Außerdem ermöglicht die maschinelle Dauerperfusion
längere Konservierungszeiten als die einfache hypotherme
Lagerung - bis zu 96 Stunden (34, 36, 107). Aus diesen

Gründen ziehen wir die maschinelle Perfusion der hypothermen Lagerung vor und die vorliegende Arbeit befaßt sich deshalb mit der maschinellen Dauerperfusion.

Die maschinelle Dauerperfusion wurde von BELZER in die Klinik eingeführt (7, 12, 13). Im Prinzip stellen die üblichen Perfusionssysteme einen kleinen Kreislauf dar, in dem die Niere kontinuierlich hypotherm (8 - 12°C) perfundiert wird: Die Perfusionslösung wird über einen Oxygenator (Oxygenierung mit Sauerstoff, Preßluft, CO₂) und einen Wärmeaustauscher in die Niere gepumpt. Zur Verhinderung von Luftembolien ist vor die Nierenarterie noch eine Blasenfalle geschaltet. Die aus der Nierenvene ausströmende Perfusionslösung sammelt sich am Boden eines Organbehälters und wird wieder in den Kreislauf eingeleitet.

Als Perfusionslösung hat sich kryopräzipitiertes Plasma besser als verdünntes Vollblut bewährt (8, 49), da bei Verwendung von Blut durch die zellulären Bestandteile erhebliche Schwierigkeiten auftreten: Bei den bei Konservierung verwendeten Temperaturen von ca. 7°C steigt die Viskosität des Blutes auf etwa das Doppelte an (90), zusätzlich erhöht sich dabei die Sauerstoff - Affinität des Hämoglobin um rund 50%, wodurch hohe Sauerstoffspannungen nötig werden, damit genügend Sauerstoff ins Nierengewebe übertritt (26); und schließlich halten die Erythrozyten und Thrombozyten der hohen mechanischen Belastung nicht stand: es kommt zur Hämolyse, vasoaktive Substanzen werden freigesetzt (6, 39).

Außerdem ist mit Fibrinablagerung und Thrombenbildung zu rechnen (2, 39). Diese Schwierigkeiten haben dazu geführt, auf andere Perfusionslösungen überzugehen.

BELZER gab kryopräzipitiertes Plasma als Perfusionsmedium an (11, 13). Hierbei werden durch Kryopräzipitation und Mikrofiltration die hochmolekularen Lipoproteine der "Low - Density - Group" (besonders die Phospholipide Lecithin, Sphingomyelin und Lysolecithin) aus dem Plasma entfernt, die sonst Mikroembolien im perfundierten Organ verursachen würden (11). Doch die Zubereitung ist mit hohem zeitlichen und technischen Aufwand (Einfrieren, Auftauen, Filtration) und einer nicht unerheblichen Hepatitisgefahr verbunden. In letzter Zeit wurde daher Plasma durch eine Humanalbuminlösung als Perfusat ersetzt (16, 19, 51, 83). Bezüglich der Konservierungsergebnisse erwiesen sich kryopräzipitiertes Plasma und die Humanalbuminlösung als gleichwertig (33), die Albuminlösung hat jedoch den Vorzug, daß sie schnell und immer in gleicher Zusammensetzung (Elektrolyt- und Eiweißkonzentrationen, pH, Osmolalität) zubereitet werden kann, da sie nur aus standardisierten, handelsüblichen Lösungen angesetzt wird. Eine Hepatitisgefahr besteht nicht. Aus diesen Gründen wurde Humanalbumin auch in den vorliegenden Untersuchungen verwendet.

Grundsätzlich kann man die maschinelle Dauerperfusion, um die physiologische Situation in vivo nachzuahmen, pulsierend oder aber - unphysiologisch - nichtpulsierend durchführen.

Nach bisherigen Ergebnissen lassen sich Nieren mit beiden Perfusionstechniken erfolgreich über 72 Stunden konservieren (9 , 32). Dies will jedoch nicht besagen, daß beide Perfusionstechniken einander wirklich gleichwertig sind: Denn selbst bei gleicher Konservierungsdauer können sich Nieren schon während der Perfusion in ihrem Gefäßwiderstand, ihrer Enzymausschüttung und ihrem Gewichtsanstieg unterschiedlich verhalten; es können unterschiedliche Grade von Laktatazidose, von Zellödem, Zytolyse, Endothel- und Tubulusschäden auftreten. Nach erfolgreicher Transplantation sind Unterschiede in der Sofortfunktion der Nieren (glomeruläre Filtrationsrate, tubuläre Sekretionsleistung, Konzentrationsfähigkeit) möglich. Bei der postoperativen Normalisierung des Serumkreatinins können unterschiedliche Verläufe (Spitzenwerte!) beobachtet werden - und das nicht nur in Abhängigkeit davon, ob die Implantation der konservierten Niere und die Entfernung der kontralateralen Niere in einer Sitzung vorgenommen wurden (gleichzeitige kontralaterale Nephrektomie) oder ob erst einige Tage nach Transplantation die kontralaterale Niere entfernt wurde (verzögerte kontralaterale Nephrektomie). Infolge dieser möglichen Unterschiede kann allein die erreichbare Konservierungszeit noch nicht als Maßstab für die Qualität des Konservierungsverfahrens gewertet werden.

Für die Klinik aber ist gerade die Qualität einer konservierten Niere von besonderem Interesse, weil die nach der Implantation übliche, unspezifische immunsuppressive Therapie mit Purinantagonisten die Niere in ihrer zellu-

lären Regeneration (z.B. bei Tubulusschäden) ebenso hemmt wie die Proliferation immunkompetenter Lymphozyten. Deshalb ist eine möglichst organschonende Konservierung erstrebenswert, um dem Empfänger eine suffiziente Funktion der Transplantatniere unmittelbar nach Operation zu bieten und ihm weitere Maßnahmen wie die Dialyse zu ersparen; denn diese Maßnahmen erhöhen nur das Infektionsrisiko, das bei immunsuppressiver Therapie ohnehin schon sehr groß ist.

Aus dem vorher Gesagten ergibt sich das Thema der vorliegenden Arbeit: Es sollte in einer experimentellen Untersuchung am Hund der Frage nachgegangen werden, ob für die maschinelle hypotherme Nierenkonservierung eine der beiden Perfusionstechniken - pulsierend / nichtpulsierend - der anderen überlegen ist oder aber ob beide einander wirklich gleichwertig sind. Der Vergleich sollte gezogen werden anhand des Perfusionsverhaltens der Nieren (Gefäßwiderstand, Enzymausschüttung, Ödembildung, Perfusatkonzentrationen), ihrer Sofortfunktion in den ersten sechs Stunden nach Transplantation (PAH- und Inulinclearancen bzw. -Extraktionsraten, Elektrolyt- und Enzymgehalt des Harns) und dem morphologischen Erhaltungszustand der Nieren nach Konservierung (histologische Untersuchung).

Um die Widersprüche in der Literatur entflechten zu können, bestand das Kernproblem dieser Arbeit darin, eine Vergleichsuntersuchung zwischen den beiden Perfusionsarten unter vergleichbaren Versuchsbedingungen durchzuführen.

Denn die Ergebnisse der Nierenkonservierung werden in hohem Maße durch die jeweiligen Versuchsbedingungen beeinflusst. Eine Vielzahl von Faktoren ist für unterschiedliche Versuchsergebnisse verantwortlich:

1. die Beschaffenheit des Konservierungssystems (Ausmaß der Verdunstung, Art der verwendeten Materialien);
2. die Art (Humanalbumin, Plasma) und Zusammensetzung des Perfusates (Elektrolyt- und Eiweißgehalt, Osmolalität, pH) sowie sein Volumen (36);
3. die Temperatur und die arterielle O_2 -Spannung des Perfusates;
4. der Zustand der Niere vor der Perfusion (Dauer der kalten und warmen Ischämie; Nierenkrankheiten) und
5. schließlich die Operations- und Narkosetechniken (Kreislaufzustand, Diuretikagabe, Infusionstherapie, Operationszeit einschließlich Dauer und Ausführung der Gefäßanastomosen).

Es mußte deshalb ein Versuchsmodell entwickelt werden, in dem die Nieren zwar unter den Optimalbedingungen des jeweiligen Konservierungsverfahrens (pulsierende bzw. nichtpulsierende hypotherme Dauerperfusion) verglichen wurden, aber die oben genannten Faktoren in jedem Experiment so weit ausgeglichen waren, daß völlig gleiche Versuchsbedingungen für pulsierend und nichtpulsierend perfundierte Nieren bestanden. Nur dann können unterschiedliche Ergebnisse auf das unterschiedliche Perfusionsverfahren zurückgeführt werden.

Material und Methodik

Es wurden 18 Experimente durchgeführt; in jedem Experiment wurde eine Niere pulsierend, die andere nichtpulsierend hypotherm perfundiert. Das Prinzip der Versuchsanordnung ist in Abb. 1 erläutert.

Als Versuchstiere wurden 36 kräftige Bastardhunde im Alter von zwei bis vier Jahren, mit einem Körpergewicht von 20 bis 25 kg verwendet. 24 Stunden vor Operation wurden die Tiere nicht mehr gefüttert, Wasser konnten sie bis 12 Stunden vor Operation zu sich nehmen.

18 Hunde wurden beidseits nephrektomiert:

Eine Stunde vor Operationsbeginn wurden die Tiere mit 0,1 ml/kg Körpergewicht Thalamonal^R (= 0,25 mg Dehydrobenzperidol + 0,005 mg Fentanyl - Base) und 1,5 mg/kg Körpergewicht Diazepam (Valium^R) prämediziert. Nach Rasur des Operationsfeldes (Bauch, Leisten, Rippenbögen) erhielten sie 0,0005 mg Atropinsulfat s.c. durch die Bauchhaut injiziert. Über einen Venenkatheder wurde mit 5 - 10 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital - Natrium (Nembutal^R) die Narkose eingeleitet. Nach Intubation erhielt das Tier über ein Narkosegerät (Drägerwerk^R, Lübeck) 3 - 6 Liter / min. eines Gemisches zugeführt, das sich aus Sauerstoff und Stickoxydul im Verhältnis 1:1 bis 1:3 - je nach Tiefe der Narkose - zusammensetzte. Das Tier wurde in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert und das Operationsfeld mit Sagrotan^R (= 4-Chlorkresol + 4-Chlorxylenol)

und Äther gewaschen, jodiert und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Zu Beginn der Nephrektomie wurde das Tier durch intravenöse Gabe von 10 mg Succinylbischolin (Lysthenon^R) relaxiert und im Wechseldruck beatmet. Während der gesamten Nephrektomie wurden etwa 1000 ml 0,9%ige NaCl - Lösung infundiert, wobei speziell darauf geachtet wurde, daß zur Forcierung der Diurese mindestens 500 ml zugeführt waren (48, 70), ehe die Gefäße der ersten Niere abgeklemmt wurden.

Nach medianer Ober- und Mittelbauchlaparatomie wurden die Nieren freigelegt. Wenn sie makroskopisch völlig gesund aussahen, wurde der Gefäßstiel beider Nieren darauf geprüft, ob nur eine Arteria renalis vorhanden war und ob keine Gefäßanomalien vorlagen. Dann wurde immer erst die linke Niere teils scharf, teils stumpf aus ihrem Peritonealüberzug gelöst und Arterie, Vene und Ureter sorgfältig dargestellt. Nach Dissection des Ureters wartete man einen Augenblick, bis sich der durch die Manipulation entstandene kortikale Vasospasmus der Niere gelöst hatte (11, 82). Bei guter Diurese wurden Arterie und Vene möglichst nahe an der Aorta bzw. Vena cava inferior mit Overholtzklemmen abgesetzt und durchtrennt. Dann wurde in die Arterie eine Teflonkanüle mit Zwirn eingebunden, um die Niere mit 500 ml einer 4°C kalten Ringer - Mannit Lösung (nach Hartmann) bei einem Druck von 50 cm H₂O blutleer zu spülen (50); der Lösung waren 7,5 ml 0,476-molares Natriumbikarbonat, 5000 I.E. Heparin und - zur Dilatation der Gefäße - 200 mg Procain zugesetzt (11). Die Zeit zwischen Entnahme und Leerspülung einer Niere

(warme Ischämie) dauerte weniger als zwei Minuten. Im blutleeren Zustand wurde die Niere auf einer Federwaage gewogen und an eines der beiden Perfusionssysteme (pulsierend bzw. nichtpulsierend) angeschlossen. Daraufhin wurde die andere Niere in gleicher Weise entfernt und in das andere Perfusionssystem eingelegt. Abwechselnd mit jedem Versuch wurde die linke bzw. die rechte Niere des Spendertieres pulsierend, die andere nichtpulsierend perfundiert.

Es standen zwei Perfusionssysteme zu Verfügung, die in ihrem Aufbau völlig identisch waren und sich nur durch die Pumpen unterschieden (Abb. 1 und 2). Die Geräte⁺ bestanden aus folgenden Teilen: einem Organbehälter (aus Metall, teflonbeschichtet), einem Faltmembranoxygenator (Travenol^R), einem Filter (Leukopak^R, Fenwal), einem Gegenstromwärmeaustauscher (Travenol), einer Blasenfalle und einer Perfusionspumpe. Im nichtpulsierenden System war eine Rollerpumpe eingebaut, im pulsierenden eine Quetschpumpe. Zwischen den genannten Teilen wurden die Verbindungen durch Silikonkautschukschläuche (Silastik^R) und Metallkonektoren (Sarns^R) hergestellt. Die Wärmeaustauscher beider Systeme standen mit einem handelsüblichen Durchlaufkryostaten (Lauda^R) im Parallelschluß in Verbindung, so daß das Perfusat in beiden Systemen immer exakt mit der gleichen Temperatur gekühlt wurde. Die Oxygenatoren beider Systeme wurden durch dieselbe Luftpumpe versorgt, so daß in beiden

⁺ Hersteller: Stöckert, München

Systemen die gleiche Ventilation garantiert war.

Im pulsatilen System strömte das Perfusat aus dem Organbehälter durch Oxygenator, Wärmeaustauscher und Filter zur Quetschpumpe, einem 20 cm langen und 2 cm weiten Silikonkautschukschlauch, in dessen Enden zwei Kugelventile in gleicher Stromrichtung eingeschweißt waren. Ein Metallbacken, der über eine Kurvenscheibe von einem Elektromotor bewegt wird, quetscht diese Pumpenkammer in regelmäßigen Abständen gegen ein Widerlager und treibt so das Perfusat durch die Blasenfalle in die Niere. Die von der Pumpe ausgeworfene Druck- und Volumenpulsquelle wurde in ihrem weiteren Verlauf zur Niere nur unwesentlich gedämpft, da einerseits der dickwandige und ziemlich starre Silastikschlauch und der ebenso starre, luftleere Blasenfänger nicht als Windkessel wirken konnten und andererseits Oxygenator und Wärmeaustauscher wegen ihres hohen Strömungswiderstandes vor die Pumpe, d.h. zwischen Organbehälter und Pumpe, geschaltet waren. Über ein Statham - Element wurde der Perfusionsdruck registriert. Der Perfusionsdruck wurde im pulsierenden System über das Widerlager der Quetschpumpe eingestellt: es war mit einer Rädelschraube gegen den Quetschbacken verstellbar. Dadurch ließ sich das Schlagvolumen verändern. Die Schlagfrequenz wurde in allen Versuchen auf 65 / min. belassen.

Das nichtpulsierende System bestand prinzipiell aus denselben Materialien und - mit Ausnahme der Pumpe - auch aus denselben Teilen wie das pulsierende. Aber die Teile waren anders angeordnet: Das Perfusat strömte aus dem Organ-

behälter sofort zur Rollerpumpe, die es in einem 1/8-Zoll-schlauch durchlief. Oxygenator, Wärmeaustauscher und Blasen-falle - die hinter die Pumpe, zwischen Pumpe und Niere, geschaltet waren - dämpften völlig die geringen Restpul-sationen von einigen mm Hg, die die Rollerpumpe bei der Quetschung des Schlauches erzeugte. Die Nieren wurden so-mit ohne Druck- und Volumenpuls perfundiert. Die Pumpe arbeitete okklusiv; folglich war die Umdrehungszahl dem Flow direkt proportional. Der Perfusionsdruck wurde hier durch die Umdrehungsgeschwindigkeit der Pumpe eingestellt.

Als Perfusat wurden 2060 ml einer Humanalbuminlösung in einem Gefäß angesetzt und zu gleichen Teilen von 1030 ml in die beiden Systeme gefüllt. Die Lösung wurde nach fol-gendem Ansatzschema unter sterilen Bedingungen zubereitet:

750 ml Humanalbumin 20%ig (Kabi ^R)
1250 ml NaCl 0,9%ig
10 ml KCl 20%ig
5 ml MgSO ₄ 20%ig
25 ml Glucose 50%ig
19 ml NaHCO ₃ 4%ig
3,0 g Totocillin ^R 1)
250 mg Prednisolon (Solu - Decortin H ^R)
200 I.E. Insulin

2060 ml Perfusat

1) Kombinationspräparat aus Ampicillin und Oxacillin

Im Perfusat ergaben sich folgende Werte:

Na ⁺	132 mval/l	Eiweiß	6 g/100 ml
K ⁺	12 mval/l	Glucose	600 mg/100 ml
Mg ⁺	5 mval/l	Osmolalität	330 mosm/kg
		pH	7,17 - 7,20

Während der Perfusion wurde die Albuminlösung im Oxygator, der mit 1 Liter Zimmerluft pro Minute durchströmt wurde, auf eine arterielle O₂-Spannung von 135 bis 140 mm Hg aufgesättigt und über das Kühlsystem auf einer konstanten Temperatur von 7°-8°C gehalten. Der pH - Wert bewegte sich in allen Versuchen zwischen 7,2 und 7,4.

Es muß allerdings betont werden, daß sich diese Vergleichsuntersuchung nicht auf die pulsierende und nichtpulsierende Perfusion als solche, wie z.B. in vivo unter physiologischen Bedingungen (Normothermie, Blut als Perfusionsmedium, Innervation der Niere intakt!), sondern auf die pulsierende und nichtpulsierende Perfusion zur maschinellen Nierenkonservierung bezog. Deshalb wurden die Nieren auch mit unterschiedlichen Mitteldrücken perfundiert, um so beide Konservierungsverfahren unter den jeweiligen Optimalbedingungen vergleichen zu können. So war für die pulsierende Perfusion ein Mitteldruck von 30 mm Hg empirisch als besonders günstig gefunden worden (12), umgekehrt hatte sich für die nichtpulsierende Perfusion ein sehr niedriger Druck (20 mm Hg) als der bestgeeignete erwiesen (33). Es wurden also 2 Konservierungsverfahren miteinander verglichen, bei denen die Nieren zum einen pulsierend zum anderen nichtpulsierend durchströmt wurden -

jeweils mit dem für die beiden Verfahren als optimal angesehenen Druck.

Infolgedessen wurde bei pulsierender Perfusion der Druck zu Beginn der Konservierung auf $59,6 \pm 6,1 / 19,5 \pm 4$ mm Hg ($38,2 \pm 3$ mm Hg Mitteldruck) eingestellt, bei nichtpulsierender Perfusion auf 30 ± 0 mm Hg; nach dem initialen Druckabfall in den ersten sechs Stunden der Konservierung wurde der Perfusionsdruck im pulsierenden System auf $29,6 \pm 2,8$ mm Hg Mitteldruck und im nichtpulsierenden auf $18,6 \pm 1,5$ mm Hg belassen.

Zur Verlaufskontrolle der Konservierung wurden die Drucke kontinuierlich registriert und regelmäßig alle 12 Stunden Perfusatproben entnommen, in denen folgende Labormessungen durchgeführt wurden:

Laktatdehydrogenase (= LDH), Methode nach (106);

Glutamat-- Oxalacetat - Transaminase (= GOT) nach (52);

Glucose, GOD - Methode nach (54);

Lactat nach (44) und Pyruvat, Methode nach (21);

Eiweiß, Biuretmethode nach (100)

- für die oben genannten Bestimmungen wurden Boehringer Testkombinationen verwendet - ;

pH (Präzisions - pH - Meter Knick),

Osmolalität (Halbmikroosmometer Knauer),

Na⁺ und K⁺ (flammenphotometrische Bestimmungen), sowie die arterielle O₂-Spannung (Astrup - Radiometer, Kopenhagen).

Vor und nach Perfusion wurden die Nieren auf einer Federwaage gewogen, der Perfusionsflow wurde am Ende der Kon-

servierung mit Meßzylinder und Stoppuhr gemessen.

Nach 48 Stunden Konservierung wurden beide Nieren allogenen einem Empfängertier beidseits an die Halsgefäße transplantiert. Als Empfänger wurde ein Bastardhund ausgewählt, der dem Spender in Alter, Größe und Konstitution glich. Vorbereitung, Prämedikation, Lagerung und Narkosetechnik verliefen wie bei der Nephrektomie:

Von einem medianen Halsschnitt wurden Arteria carotis communis und Vena jugularis externa beidseits freigelegt, mit Dieffenbachklemmen abgesetzt und möglichst weit peripher ligiert und durchtrennt. Die Gefäßstümpfe wurden mit Heparin - Kochsalzlösung blutleer gespült und von ihrer Adventitia befreit. Dann wurde die linke Niere (= zuerst entnommene Niere) aus ihrem Konservierungsgerät entnommen, die Vena renalis in fortlaufender Carellnaht mit der Vena jugularis externa sinistra und die Arteria renalis in Einzelknopfnah mit der Arteria Carotis communis sinistra anastomosiert (Nahtmaterial: atraumatisches Mersilene, Stärke 5-0). Um eine allmähliche Erwärmung des Organs zu verhindern, wurde die Niere während der Venennaht mit 250 ml einer 4°C kalten Ringer - Lactat - Lösung durchspült. Während der Arteriennaht, die ca. 5 min. beanspruchte, konnte die Niere nicht mehr gekühlt werden. Die Anastomosen dauerten pro Niere 16 bis 22 min., wobei die Zeiten für beide Nieren im selben Experiment nie mehr als zwei Minuten differierten.

Nach Revaskularisation wurde in den Ureter ein Gummika-

theter eingebunden, kleinere Blutungen im Bereich der Kapsel und des Hilus wurden mit Catgut der Stärke 2-0 bis 4-0 gestillt. Mit der zweiten (rechten) Niere wurde sodann in analoger Weise verfahren.

Anschließend wurde der Empfänger mit 10 mg Succinylcholin relaxiert, von einer medianen Laparotomie aus beidseits neprektomiert und die Wunde mit Mersilene^R der Stärke 0 schichtweise verschlossen. Unmittelbar nach Entfernung seiner eigenen Nieren wurden dem Tier 50 ml einer 20%igen Mannitlösung infundiert, um das zelluläre Ödem (58) der Nieren - mit dem nach dieser Konservierungsdauer immer zu rechnen ist - auszuschwemmen (27). Dem Tier wurden während der Operation und der nachfolgenden Funktionsuntersuchungen insgesamt 2000 bis 2500 ml 5%iger Lävulose und 0,9%iger Kochsalzlösung zu gleichen Teilen infundiert (104).

Die Transplantation zweier Nieren dauerte - einschließlich der beidseitigen Nephrektomie des Empfängers - im allgemeinen zweieinhalb Stunden. Während der anschließenden Nierenfunktions - Untersuchungen (Dauer ca. 6 Std.) wurde durch Lachgas und minimale Mengen Pentobarbital eine leichte Narkose aufrechterhalten.

Nach Beendigung der Operation wurden dem Tier als Initialdosis, die nach 20 min. Ausgleichszeit Plasmaspiegel von 20 mg% Polyfructosan (= Inulin) und 2 mg% PAH erbrachte, 60 - 75 ml 1%ige Polyfructosan - Lösung (Inutest^R) (entsprechend 30 mg Polyfructosan / kg Körpergewicht) und 30 - 36 ml einer Lösung von 400 mg% p-amino-Hippursäure (= PAH; Neph-

rotest^R) (entsprechend 6 mg PAH / kg Körpergewicht) innerhalb von 5 min. intravenös zugeführt. Anschließend wurden zur Konstanterhaltung der Plasmaspiegel mittels Infusionspumpen (Braun, Infusomat^R) fortlaufend pro min. 2,5 - 12,5 mg Polyfructosan und 1 - 3 mg PAH intravenös infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit richtete sich dabei nach Erfahrungswerten, die in Vorversuchen gewonnen worden waren (Abhängigkeit von der Ausscheidung!). Da sich trotzdem nicht in allen Versuchen die PAH- und Inulinplasmaspiegel über die gesamte Dauer der Funktionsuntersuchungen konstant halten ließen, wurden für die Auswertung nur diejenigen Clearancen berücksichtigt, deren PAH - Plasmaspiegel zwischen 1 und 3 mg% und deren Inulinplasmaspiegel zwischen 10 und 30 mg% lagen. Deshalb wurden während der Funktionsuntersuchungen stets mehrere Clearancen abgenommen.

Der Ablauf der Funktionsuntersuchungen - stets gleichzeitig an beiden Nieren - gestaltete sich wie folgt:

20 min. Ausgleichszeit nach Zufuhr der Initialdosis PAH und Polyfructosan;

Abnahme der ersten Clearance (Sammelperiode 10 - 20 min.),

30 min. später

Abnahme der zweiten Clearance, anschließend - in 15

Experimenten -

Abnahme der Harnproben (5 ml) für die Harnanalysen:

Protein, Glucose, Na⁺, K⁺, Osmolalität; Aktivitäten der LDH und der Leucinaminopeptidase (= LAP, nach (71)).

Dann Stimulation der Diurese mit 40 mg Furosemid (Lasix^R)

i.v. und 10 min. später

Abnahme zweier PAH- und Inulinclearancen im Abstand von 15 min.

Ca. 3 Std. nach Injektion des Furosemids, wenn dessen Wirkung wieder verebbt war (78), wurden in den ersten Versuchen nochmals Clearancen abgenommen. In späteren Versuchen wurde darauf verzichtet, weil zu diesem Zeitpunkt - etwa 5 Std. nach Beginn der Funktionsuntersuchungen - die Konstanz der Meßbedingungen nicht mehr gegeben war: So veränderte sich die Clearance mit zunehmender Dauer des Experimentes, da sich der Blutdruck nach dieser Zeit oft nicht über 80 mm Hg konstant halten ließ. Die PAH- und Inulin - Plasmaspiegel lagen dann weit über dem zulässigen Bereich. Am Ende der Funktionsuntersuchungen wurden - in 10 Versuchen - die PAH- und Inulinextraktionsraten bestimmt. Es sei betont, daß die Extraktionsraten nur als zusätzliches Vergleichskriterium zwischen pulsierend und nichtpulsierend konservierten Nieren dienten; eine Berechnung des renalen Plasmaflusses aus Extraktionsrate und Clearance war nicht beabsichtigt, da die Extraktionsraten am Ende des Versuches bei nicht mehr konstanten Versuchsbedingungen abgenommen wurden. Dementsprechend wurde zu diesem Zeitpunkt auch keine Clearancemessung mehr durchgeführt. Die Extraktionsraten waren aus technischen Gründen am Ende des Versuches abgenommen worden; denn die freipräparierten Gefäße neigten zu anhaltenden Blutungen aus der Funktionsstelle und beim Versuch der Blutstillung durch mäßige Kompression oder kreuzweise Umstechung (leichte Stenosierung!, Nachbluten aus den Stichkanälen

trotz atraumatischem 5-0 Mersilene^R) konnten leicht Thrombosen entstehen.

Die PAH- und Inulinclearancen sowie die Extraktionsraten wurden wie folgt bestimmt:

Für die PAH- und Inulinclearance wurde der Harn - von beiden Nieren gleichzeitig - in Zentrifugengläsern solange gesammelt, bis die Gläschen zu $\frac{3}{4}$ (= 7 - 8 ml) gefüllt waren. Etwa in der Mitte der Sammelperiode wurde die Arteria femoralis punktiert, das ausströmende Blut in einem heparinisierten Zentrifugenglas aufgefangen, sofort zentrifugiert und das überstehende Plasma dekantiert. Plasma und Harnproben wurden bei 4°C in verschlossenen Gläschen für die PAH- (Methode nach (55)) und Inulinbestimmungen (Methode nach (28)) aufbewahrt. Die Clearancen für PAH bzw. Inulin ergaben sich dann nach folgender Formel:

$$C_{\text{PAH bzw. Inulin}} = \frac{U}{P} \times \text{Harnminutenvolumen},$$

wobei U = PAH- bzw. Inulinkonzentration des Harns und P = PAH- bzw. Inulinspiegel des Plasma bedeuten.

Die Extraktionsraten wurden bestimmt als

$$\% \text{ Extraktion} = \frac{a - v}{a} \times 100,$$

wobei a die Plasmakonzentration von PAH bzw. Inulin in der Nierenarterie und v den zugehörigen Plasmaspiegel in der jeweiligen Nierenvene darstellt (91). Die Blutproben wurden durch gleichzeitige Punktion von Arterie und Vene mit heparinisierten Spritzen gewonnen und das Plasma - wie bereits beschrieben - für die Messungen aufbewahrt.

Am Ende des Versuches wurden die Nieren zur histologischen Untersuchung entnommen.

Die Daten der Versuchsserie wurden nach arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung ausgewertet; mit dem Student - t - Test wurde geprüft, ob die einander entsprechenden Werte von pulsierend und nichtpulsierend perfundierten Nieren sich signifikant unterschieden.

Ergebnisse

Es wurden je 18 Nieren pulsierend bzw. nichtpulsierend perfundiert; davon konnte bei je 17 Nieren nach Transplantation die Sofortfunktion geprüft werden. In einem Experiment (Versuch Nr. 8) kam es zur hyperakuten Abstoßung beider Nieren. Für die Perfusionsdaten konnten demnach 36, für die Funktionsdaten 34 Nieren ausgewertet werden.

I. Perfusionsdaten

a) Vitalitätsparameter

Alle 36 Nieren boten während der Perfusion das typische Verhalten vitaler Nieren (44); es ist in Abb. 4 dargestellt: Die Enzymausschüttung war gering und zeigte einen gleichmäßigen Anstieg. Nach 48 Stunden Perfusion betrugen die LDH - Konzentrationen des Perfusates im Mittel 198 ± 98 mU/ml bei nichtpulsierender Perfusion und 185 ± 83 mU/ml bei pulsierender Perfusion; die entsprechenden GOT - Konzentrationen lagen bei $13,7 \pm 7,3$ mU/ml nach nichtpulsierender Perfusion und $13,1 \pm 7,4$ mU/ml nach pulsierender Perfusion (Tab. 1).

Ebenso war die Oedembildung unbedeutend: während 48-stündiger Konservierung nahm das Nierengewicht um $9,1 \pm 5,1$ % des Ausgangsgewichtes bei nichtpulsierender Perfusion und um $9,7 \pm 8,6$ % bei pulsierender Perfusion zu (Tab. 2). Signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden.

Die Flowrate lag bei pulsierender Perfusion ($1,37$ ml /min/g Nierengewicht) etwas höher als bei nichtpulsieren-

der Perfusion ($1,04 \text{ ml/min/g Ngw.}^+$), bedingt durch den höheren Perfusionsdruck bei pulsierender Perfusion (Vgl. S. 13). Der renale Widerstand (= Verhältnis von Perfusionsdruck (mm Hg) zu Flow (ml/min/g Ngw.)) hingegen lag bei nichtpulsierender Perfusion niedriger als bei pulsierender Perfusion: $18,45 \pm 3,23$ bzw. $23,02 \pm 3,95$ (mm Hg x min x g x ml⁻¹). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ($P < 0,001$). Siehe Tab. 3 .

b) Perfusatkonzentrationen

Die Konzentrationen von Glucose, Eiweiß, Na⁺ und K⁺, sowie die Osmolalität und der pH änderten sich während der Perfusion nur gering, maximal um 2% des Ausgangswertes (Tab. 4, Abb. 5), und stimmten bei pulsierender und nichtpulsierender Perfusion nahezu völlig überein.

Im Verlauf der 48stündigen Perfusion stieg der Lactat Spiegel des Perfusates von $2,3 \pm 1,1 \text{ mg\%}$ auf $6,9 \pm 2,9 \text{ mg\%}$ bei nichtpulsierender Perfusion und auf $8,1 \pm 4,3 \text{ mg\%}$ bei pulsierender Perfusion an. Die Pyruvat Spiegel lagen zu Beginn der Perfusion bei $0,16 \pm 0,05 \text{ mg\%}$ bei nichtpulsierender bzw. $0,14 \pm 0,06 \text{ mg\%}$ bei pulsierender Perfusion, nach 48 Stunden Konservierung bei $0,45 \pm 0,11 \text{ mg\%}$ bei nichtpulsierender bzw. $0,47 \pm 0,15 \text{ mg\%}$ bei pulsierender Perfusion. Der Lactat/Pyruvat - Quotient fiel in den ersten 24 Stunden der pulsierenden bzw. nichtpulsierenden Perfusion von $16,5 \pm 7,2$ bzw. $15,4 \pm 7,13$ auf $12,9 \pm 5,2$ bzw. $12,1 \pm 5,0$ ab, stieg dann aber in den nächsten 24 Stunden wieder auf $17,2 \pm 6,2$ bzw. $15,5 \pm 5,3$ an (Tab. 5, Abb. 6).

⁺Ngw. = Nierengewicht

II. Funktionsuntersuchungen nach Transplantation

Alle 36 transplantierten Nieren nahmen sofort nach Revascularisierung die Urinproduktion auf; die beiden hyperakut abgestossenen Nieren stellten ca. 15 min. nach Revascularisierung die Ausscheidung ein und verfärbten sich dunkellivide.

a) PAH-, Inulinclearance und PAH-, Inulinextraktionsraten

Die PAH - Clearance lag im Mittel bei $51,4 \pm 39,2$ ml/min. nach nichtpulsierender und $40,7 \pm 31,0$ ml/min. nach pulsierender Perfusion, die Inulinclearance bei $11,7 \pm 6,2$ ml/min. bzw. $7,2 \pm 5,4$ ml/min..

Nach Stimulation der Diurese mit 40 mg Furosemid wurden bei der nichtpulsierenden Vergleichsgruppe PAH - Clearancen von $101,2 \pm 89,8$ ml/min. und bei der pulsierenden von $88,0 \pm 72,5$ ml/min. gefunden. Die entsprechenden Inulinclearancen beliefen sich bei nichtpulsierend konservierten Nieren auf $24,6 \pm 29,2$ ml/min. und bei Pulsierend konservierten Nieren auf $20,2 \pm 19,5$ ml/min..

Sechs Stunden nach Transplantation ergaben sich - ohne Stimulation der Diurese - PAH - Extraktionsraten von $15,4 \pm 7,8$ % bei nichtpulsierend perfundierten Nieren bzw. $13,0 \pm 8,4$ % bei pulsierend perfundierten Nieren. Die Inulinextraktionsraten bezifferten sich auf $10,9 \pm 9,6$ % nach nichtpulsierender Perfusion und $10,1 \pm 10,5$ % nach pulsierender Perfusion. Alle Clearancewerte und Extraktionsraten sind in den Tab. 6, 7 und 8 wiedergegeben. Signifikante Unterschiede zwischen pulsierend und nichtpulsierend perfundierten Nieren konnten weder in

den PAH- und Inulin-clearancen - ohne und mit Stimulation der Diurese - noch in den PAH- bzw. Inulinextraktionsraten nachgewiesen werden.

b) Harnuntersuchungen

Die Harnproben - bei unstimulierter Diurese abgenommen - wurden auf ihre Konzentrationen geprüft (Einzelwerte s. Tab. 9):

Die Osmolalität lag im Mittel bei $304 \pm 25,7$ mosm/kg (nichtpulsierend) bzw. $295 \pm 21,5$ mosm/kg (pulsierend); dabei schieden die nichtpulsierend konservierten Nieren $0,80 \pm 0,78$ ml/min. Harn aus, die pulsierend perfundierten $0,58 \pm 0,58$ ml/min.. Die Natriumkonzentrationen beliefen sich im Mittel auf $75,3 \pm 29,7$ mval/l (nichtpulsierend) und $89,2 \pm 32,7$ mval/l (pulsierend), die Kaliumkonzentrationen auf $28,3 \pm 8,4$ mval/l (nichtpulsierend) und $26,5 \pm 8,7$ mval/l (pulsierend).

Zur Abschnätzung perfusionsbedingter Schädigung der Nieren wurde der Glucose- und Eiweißgehalt des Harns gemessen: Glucose $37 \pm 53,3$ mg% (nichtpulsierend) bzw. $34 \pm 48,1$ mg% (pulsierend); Eiweiß $0,53 \pm 0,40$ g/100ml (nichtpulsierend) bzw. $0,39 \pm 0,37$ g/100ml (pulsierend).

Außerdem wurden in 10 Versuchen die Aktivitäten der LDH und LAP im Harn bestimmt (Einzelwerte s. Tab. 10): LDH 127 ± 139 mU/ml (nichtpulsierend) bzw. 153 ± 173 mU/ml (pulsierend); LAP 23 ± 25 mU/ml (nichtpulsierend) und 24 ± 22 mU/ml (pulsierend). Die Harnanalysen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen pulsierend und nichtpulsierend konservierten Nieren.

III. Histologie

Insgesamt wurden 12 Nieren histologisch untersucht⁺. 2 Nieren (Versuch Nr. 8) zeigten alle Zeichen einer hyperakuten Abstoßung (intravasale Thrombozytenaggregate, Fibrinanlagerungen und Thromben).

Die übrigen 10 Nieren wiesen herdförmige ischämische Schädigungen im Bereich der tubulären Mittel- und vorwiegend der Hauptstücke auf: Epithelzellschwellungen, Desquamation des apikalen Zytoplasmaanteils von Tubuluszellen und teilweise Epithelzellnekrosen. Zwischen Nieren des gleichen Experimentes herrschte stets eine auffallende Übereinstimmung in Art (s.o.) und Lokalisation (Mittel- und Hauptstücke der Tubuli) der Schädigungen, die meist sogar in ihrem Schweregrad für gleich befundet wurden (vergleichende Begutachtung). Lediglich in 2 Fällen (Versuche Nr. 4 und 5) zeigten die nichtpulsierend perfundierten Nieren geringere histologische Veränderungen als die pulsierend perfundierten Vergleichsnieren.

Von den hyperakut abgestossenen Nieren abgesehen, war das Nierengefäßsystem in den übrigen 10 Nieren lichtmikroskopisch als unverändert angesprochen worden.

⁺ Für die histologische Untersuchung sei Herrn Prof. Dr. Bohle, Pathologisches Institut der Universität Tübingen, herzlich gedankt.

Diskussion

Wie die Ergebnisse zeigen, lassen sich Nieren in gleicher Weise durch pulsierende und nichtpulsierende hypotherme Perfusion konservieren: unter den gleichen Perfusions- und Transplantationsbedingungen - lediglich die Perfusionsdrucke unterschieden sich - boten pulsierend und nichtpulsierend perfundierte Nieren weder in ihrem Perfusionsverhalten (Enzymausschüttung, Ödembildung, gleichbleibender Perfusionsdruck, Perfusatkonzentrationen) noch in ihrer Funktion nach Transplantation Unterschiede (PAH-Clearance, Inulin-Clearance, Eiweiß-, Elektrolyt- und Enzymgehalt des Urins).

A) Voraussetzungen der Vergleichsuntersuchung

Um schlüssige Vergleiche ziehen zu können, war es erforderlich, in der vorliegenden Untersuchung alle eingangs genannten Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können, zu eliminieren oder so anzugleichen, daß für beide Nieren eines Versuches in jeder Phase des Versuches stets die gleichen Bedingungen herrschten; nur so konnte garantiert werden, daß unterschiedliche Konservierungsergebnisse auf unterschiedliche Perfusionsverfahren (pulsierend / nichtpulsierend) zurückzuführen sind. Im Detail wurde dies durch folgende Maßnahmen gesichert:

- a) gleiche Konservierungsgeräte (gleiche, völlig inerte Materialien und gleiche Teile - mit Ausnahme unterschiedlich gebauter Pumpen),

- b) einheitliches Perfusat (s.o.),
- c) einheitliche Temperatur und Oxygenierung des Perfusates in beiden Konservierungsgeräten (s. Material und Methodik),
- d) identisches Spendertier und einheitliche Vorbehandlung der Nieren (Entnahmetechnik, Initialperfusion),
- e) regelmäßiger Wechsel - von Versuch zu Versuch - zwischen pulsierender und nichtpulsierender Perfusion der erstentnommenen linken bzw. der rechten Niere;
- f) identische Operationstechniken, annähernd gleiche Dauer der Gefäßanastomosen (s.o.) und - wegen allogener Transplantation an den gleichen Empfänger - identische Anästhesie und Infusionstherapie während der Transplantation und der Funktionsuntersuchungen.

Aufgrund der genannten Vorkehrungen mußten alle Faktoren - selbst jene, die eventuell unerkannt bleiben konnten (z. B. Krankheiten des Empfänger- oder Spendertieres) - in gleichem Maße in beide Vergleichsgruppen eingehen, ebenso wie Veränderungen des steady state während der Funktionsuntersuchungen (Blutdruckabfall und z.T. Anstieg der PAH- und Inulin-Plasmaspiegel gegen Ende des Versuchs). Obwohl sich die Bestimmung der Clearance - und daher auch der Extraktionsrate - aus obigen Gründen mit der Dauer des Experimentes meist verschlechterten, ließen sich diese Extraktionsraten und Clearancen - sofern die PAH- und Inulin-Plasmaspiegel in den zulässigen Grenzen lagen (s.o.) - zum Vergleich pulsierend und nichtpulsierend konservierter Nieren heranziehen: Denn beide Vergleichsnieren eines Experimentes standen stets unter denselben Versuchsbedingungen.

B) Vergleich pulsierender und nichtpulsierender Perfusion
unter Berücksichtigung der in der Organkonservierung
häufig zitierten Untersuchungen:

In der Literatur sind die Ergebnisse pulsierender und nichtpulsierender Organperfusion äußerst widersprüchlich (Vgl. Tab. 11) - und oft kaum vergleichbar, da sie mit sehr unterschiedlichen Versuchsanordnungen erzielt wurden (Organe in situ bzw. in vitro; maschinelle Perfusion oder Depulsation des Blutkreislaufs; unterschiedliche Perfusionsmedien und Temperatur; unterschiedliche Perfusionsdrücke).

Die Gleichwertigkeit von pulsierender und nichtpulsierender Perfusion für die hypotherme Nierenkonservierung wurde in den hier vorliegenden Versuchen unter den verschiedensten Gesichtspunkten überprüft; diese sollen im Folgenden diskutiert werden:

I. Durchströmungsrate und Gefäßwiderstand

In der Frage der Flowrate bei pulsierender und nichtpulsierender Perfusion mit gleichen Mitteldrücken fand HOOKER (45), daß der renale Blutstrom direkt mit der Höhe der Pulsdruckamplitude zunahm; SHEPARD (89) versuchte, dasselbe - aufgrund theoretischer Analysen - mit seiner "energy equivalent pressure"- Theorie (EEP) zu erhärten: Derzufolge ist die gesamte kinetische und potentielle Energie des Blutstromes im Gefäßbett bei pulsierender Perfusion höher als bei nichtpulsierender Perfusion gleichen Mitteldruckes, denn für die nichtpulsierende Perfusion sind nur die kinetische

Energie des Blutstromes und seine potentielle Energie (Druckgradienten) in Rechnung zu setzen, bei pulsierender Perfusion aber addiert sich dazu noch die potentielle Energie der durch die Volumenpulsquelle vorgedehnten elastischen Gefäßwandstrukturen. Daraus folgte er, daß - bei gleichem Mitteldruck - die hydrodynamische Gesamtenergie bei pulsierender Perfusion eine - verglichen mit nichtpulsierender Perfusion - höhere Flußrate im Gewebe bewirken müßte. Im Gegensatz dazu stellten GESELL (29), MANY (66, 67), RITTER (81) und SELKURT (86) in der Flowrate keinen Unterschied zwischen pulsierender und nichtpulsierender Perfusion fest.

Alle diese Autoren untersuchten in situ belassene Nieren, die sie maschinell perfundierten (45) oder deren zuführende Arterie sie mit einem Windkessel depulsierten (29, 66, 67, 81, 86). Außerdem verwendeten sie - im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung - antikoaguliertes Vollblut und höhere Perfusionsdrucke (Mitteldrucke zwischen 95 und 120 mm Hg). In diesen Versuchsmodellen konnten zudem noch humorale und neurale Reflexmechanismen Einfluß auf das Perfusionsverhalten - besonders den vasalen Widerstand - der untersuchten Organe nehmen. Demnach sind diese Untersuchungen für die isolierte, hypotherm perfundierte Niere in ihrer Aussagekraft nicht beweisend.

Der Gefäßwiderstand erwies sich - in den Arbeiten MANDELBAUMS et al. (65) und NAKAYAMAS et al. (72) - bei nichtpulsierender Perfusion mit physiologischen Mitteldrücken als erhöht; RANDALL und STACY (80) jedoch beobach-

teten keinen Unterschied im vasalen Widerstandsverhalten bei pulsierender und nichtpulsierender Perfusion. Diese widersprüchlichen Befunde lassen sich aus der unterschiedlichen experimentellen Anordnung erklären:

RANDALL und STACY untersuchten nur die Reaktionen des Gefäßbettes der Arteria femoralis auf pulsierenden und depulsierten Blutstrom. MANDELBAUM und NAKAYAMA hingegen arbeiteten mit extrakorporaler Zirkulation (Herz - Lungen - Bypass), d.h. sie depulsierten bei ihrer Versuchsanordnung auch den Aortenbogen und beide Carotissinus ihrer Versuchstiere. In diesen Gefäßgebieten sind jedoch die Pressorezeptoren gelegen, die reflektorisch über das Vasomotorenzentrum, bzw. die Vaguskerne den Vasomotorentonus (und die Herzleistung) regulieren. Diese Rezeptoren wirken über afferente Vagusfasern (74) als Blutdruckzügler (24): Sie antworten auf konstante Tangentialspannung der Gefäßwand - wie sie der arterielle Mitteldruck verursacht - mit einer von der Stärke der Wandspannung abhängigen, konstanten Spikerate (Absolutencharakteristik); eine plötzliche Erhöhung der Tangentialspannung - wie sie die arterielle Pulsdruckwelle hervorruft - beantworten sie mit einer Spikesalve (Differentialquotienten - Charakteristik). Durchströmt man nun diese Gefäßbezirke nichtpulsierend, so unterbleiben die durch die Pulsdruckwellen verursachten Spikesalven der Pressorezeptoren; dies verringert den Vagotonus an den Vasomotoren. Der Sympatnikotonus überwiegt und führt zur Konstriktion der arteriellen Widerstandsgefäße (Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes). Bei volumenkonstant arbeitenden Pum-

pen - wie sie NAKAYAMA (72) und MANDELBAUM (65) verwendeten - steigt nun der aortale Mitteldruck so weit, bis durch die Absolutcharakteristik der Pressorezeptoren wieder ein Gleichgewicht von Vago- und Sympathikotonus an den Vasomotoren hergestellt ist.

Dies könnte zu dem Schluß verleiten, daß unter nichtpulsierender Durchströmung ganz allgemein der periphere Gefäßwiderstand ansteigt, also auch in isoliert perfundierten Organen, ist jedoch nur Folge neurovaskulärer Reflexbögen.

Den experimentellen Beweis konnten SOROFF und MANY (92) erbringen. In eleganten Versuchen depulsierten sie den gesamten Systemkreislauf distal des Aortenbogens und konnten weder Druck- noch Widerstandserhöhungen im gesamten depulsierten Bereich vermerken. Als Gegenprobe perfundierten sie retrograd Aortenbogen und Carotissinus' nichtpulsierend, beließen aber das übrige aortale Stromgebiet physiologisch pulsierend: Dabei erhielten sie dieselben Widerstandsanstiege im gesamten aortalen Gefäßbett, wie sie bereits von MANDELBAUM (65) und NAKAYAMA (72) beschrieben worden waren. Interessant mag hier erscheinen, daß NAKAYAMA (72) in den beschriebenen Versuchen genau gegenteilige Ergebnisse erzielte, wenn er statt mit einem Mitteldruck von ca. 80 mm Hg mit einem Mitteldruck unter 50 mm Hg perfundierte: Der periphere Gefäßwiderstand war dann bei nichtpulsierender Perfusion geringer als bei pulsierender. Druckbereiche unter 70 mm Hg liegen aber bereits außerhalb der Reizschwelle der sinuortalen Pressorezeptoren (56); diese wurden deshalb in diesen Versuchen weder durch nichtpulsierende noch durch pul-

sierende Perfusion überschwellig erregt: Damit war die oben beschriebene Regulation des Gefäßwiderstandes über den Pressorezeptorenreflex ausgeschaltet.

Ebenfalls bei so niedrigen Perfusionsdrucken (40 - 50 mm Hg) konnte SSENTJURIN (93) dieselben Befunde wie NAKAYAMA (72) erheben: bei nichtpulsierender Perfusion bemerkte er eine Durchströmungszunahme. Er perfundierte das isolierte Kaninchenohr pulsierend bzw. nichtpulsierend mit gleichem Mitteldruck und fand einen geringeren Gefäßwiderstand bei nichtpulsierender Perfusion. SSENTJURIN arbeitete als einziger von den zitierten Untersuchern am isolierten Organ (keine neuralen oder humoralen Einflüsse durch den Organismus!), mit einer NEWTONschen Flüssigkeit (Ringer - Looke Lösung) als Perfusat - das bedeutet für die hier vorliegende Fragestellung: mit unverändert geringer Viskosität des Perfusates bei jeder Strömungsgeschwindigkeit - und außerdem perfundierte er mit niedrigen Drucken (Mitteldruck 48 mm Hg) - lauter Perfusionsbedingungen, die denen der vorliegenden Arbeit sehr glichen:

Auch diese Untersuchung wurde am isolierten Organ, mit einer zellfreien Flüssigkeit als Perfusat und mit niedrigen Perfusionsdrucken durchgeführt. Und auch hier war der Gefäßwiderstand bei nichtpulsierender Perfusion (18,5 mm Hg x ml^{-1} x min x g Ngw.) hochsignifikant geringer als bei pulsierender Durchströmung (23,0 mm Hg x ml^{-1} x min x g Ngw.) (Vgl. Tab. 3). Zwar läßt sich einwenden, daß aufgrund der unterschiedlichen Perfusionsdrucke - bei pulsierender Perfusion 29,6 mm Hg Mitteldruck, bei nichtpulsierender Perfu-

sion 18,7 mm Hg - keine einheitliche Basis für den Vergleich des renalen Widerstandes beider Vergleichsgruppen bestehe: denn unter normothermen Bedingungen verändert sich der renale Widerstand - im Autoregulationsbereich! - mit dem Perfusionsdruck, d.h. der renale Widerstand steigt an, wenn der Perfusionsdruck erhöht wird (aber gleichbleibende Durchströmung des Organs!) (98). Die vorliegenden Untersuchungen wurden zwar außerhalb des Autoregulationsbereichs - unter Hypothermie - durchgeführt, trotzdem lag der renale Widerstand höher, wenn die Niere mit höherem Druck (pulsierend) als bei niedererem Druck (nichtpulsierend) perfundiert wurde. Der höhere Widerstand bei pulsierender Perfusion darf jedoch nicht auf den höheren Druck, der angewendet wurde, zurückgeführt werden. So haben neueste Untersuchungen (37), bei denen die Nieren unter Hypothermie mit verschiedenen Drucken (außerhalb des Autoregulationsbereiches!) pulsierend perfundiert wurden, ergeben, daß

a) der renale Widerstand bei pulsierender Perfusion bei Mitteldrucken zwischen 16,7 und 61,5 mm Hg konstant blieb (Abb.

7a)^x und daß

b) der renale Widerstand stets im Mittel bei etwa 25 mm Hg $\times$ ml⁻¹ $\times$ min $\times$ g Ngw. lag. Dies bedeutet jedoch einen signifikant höheren renalen Widerstand als er hier bei nichtpulsierender Perfusion gefunden wurde (Abb. 7b)^x. Es muß daher als erwiesen gelten, daß bei niedrigen Perfusionsdrucken unterhalb des Autoregulationsbereiches die nichtpulsierende Perfusion einen geringeren renalen Widerstand bedingt als

^x) nach R. GRUNDMANN et al., Surg. 77, 451 (1975)

die pulsierende Perfusion.

- Eben dieser unterschiedliche Gefäßwiderstand erklärt, daß sich auch bei nichtpulsierender Perfusion trotz des niedrigen Perfusionsdruckes von durchschnittlich 18,7 mm Hg noch Flowraten von mindestens 0,8 ml / g Ngw. / min ergaben (Vgl. Tab. 3), wie sie für die maschinelle hypotherme (7 - 10°C) pulsierende Nierenperfusion bei arteriellen O₂-Spannungen von 135 - 140 mm Hg erforderlich sind und beschrieben wurden (37, 64).

Das unterschiedliche Widerstandsverhalten kann - nach SSENTJURIN (93) - mit einer Vasodilatation der arteriellen Widerstandsgefäße unter nichtpulsierender Perfusion erklärt werden; die von BAYLISS beschriebene autogene Konstriktion der Gefäßmuskularis unter pulsierender Wanddehnung (BAYLISS-Effekt) (5) läßt diese Erklärung wahrscheinlich erscheinen, zumal die Konstriktion an den renalen Widerstandsgefäßen besonders ausgeprägt sein soll (40, 97).

II. Ödembildung

Eine gewisse Ödembildung unter hypothermer Perfusion ist unvermeidbar (Entwicklung von zellulärem und interstitiellem Ödem). Drei Ursachen sind hierfür zu nennen:

a) Hypothermie unterdrückt - durch die Stoffwechselreduktion - auch den aktiven Kationentransport (Na⁺-K⁺-Pumpe) an der Zellmembran (58, 68), stört also das Fließgleichgewicht der Elektrolyte an der Membran. Denn normalerweise hält der aktive Kationentransport der passiven Diffusion von Kalium aus der Zelle bzw. Natrium in die Zelle die Waage,

so daß die Konzentrationsgradienten für Kalium und Natrium an der Zellmembran konstant bleiben (99). Ist die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe aber gehemmt, so überwiegt die Diffusion der Elektrolyte entlang ihrer Konzentrationsgradienten durch die Zellmembran - Wasser wird dabei in isotonischer Lösung mitgezogen ("solvent drag") (53): Die Zellen nehmen hauptsächlich isotone NaCl - Lösung auf, tauschen aber auch - in geringerem Umfang - intrazelluläres Kalium gegen extrazelluläres Natrium aus. In der Bilanz entsteht eine isotone Schwellung der Zellen (zelluläres Ödem) (58, 69), auch als osmotische Nephrose bezeichnet, die im Extremfall zur Lyse der Zellen führen kann.

b) Endothelschäden führen zu verstärktem Austritt von Eiweiß und Elektrolytlösung ins Interstitium (interstitielles Ödem) (14). Sie sind bei der hypothermen Organperfusion teils auf den eben beschriebenen Effekt der Hypothermie, teils auf mechanische Schädigung der Endothelzellen durch die Perfusion zurückzuführen.

c) Hypoxie - bei ungenügender Oxygenierung des Perfusates - erhöht die Kapillarpermeabilität (42), das bedeutet vermehrten Austritt von Eiweiß und Elektrolytlösung aus dem Gefäßbett (interstitielles Ödem), und verursacht ischämische Schwellung der Zellen (zelluläres Ödem) (25, 59). Diese 3 Komponenten - Hypothermie, Endothelschäden und gegebenenfalls Hypoxie - bedingen stets ein gewisses zelluläres und interstitielles Ödem der perfundierten Nieren. Der Grad der Ödementwicklung ist dem Ausmaß der Schädigung proportional und gilt als ein zuverlässiges Vitalitätskri-

terium konservierter Nieren (105).

Vermehrte Ödembildung ist ein weit verbreitetes Argument gegen die nichtpulsierende zugunsten der pulsierenden Perfusion: PAQUET (75) registrierte in Normothermie erheblich höhere Gewichtszunahme bei nichtpulsierend als bei pulsierend perfundierten Nieren; BELZER (10) brachte (unter hypothermen Perfusionsbedingungen) höhere Gewichtsanstiege mit der nichtpulsierenden Perfusion in Verbindung. In LØKKEGAARDS (63) Untersuchungen hingegen unterschieden sich pulsierend und nichtpulsierend hypotherm perfundierte Nieren nicht signifikant in ihrer Gewichtszunahme - allerdings müssen Gewichtsanstiege um 19 % bzw. 17 % innerhalb 24 Stunden, wie er sie feststellte, schon als sehr hoch angesehen werden.

Die Nieren dieser Vergleichsserie entwickelten in 48 Stunden Konservierung nur geringe Ödeme: Das Nierengewicht stieg bei nichtpulsierender Perfusion im Mittel um $9,1 \pm 5,1$ % des Anfangsgewichtes an, bei pulsierender Perfusion um $9,7 \pm 8,6$ %. Diese Übereinstimmung der Gewichtsanstiege überrascht; damit ist der Einwand verstärkter Ödembildung unter nichtpulsierender Perfusion widerlegt - zumindest für die beschriebenen Versuchsbedingungen.

III. Lactatazidose

Bei ausreichender Oxygenierung des Perfusates ist die Entstehung der Lactatazidose in engem Zusammenhang mit der Flowrate und Flowverteilung (Lactatproduktion hauptsächlich im Nierenmark (60)) zu sehen. Nichtpulsierende Perfusion soll über lokale Minderperfusion (vor allem der Nierenrinde) zu

Gewebshypoxie führen; diese bedingt anaeroben Stoffwechsel (10): Lactat häuft sich an, das Standardbicarbonat wird verbraucht und die metabolische Azidose dekompensiert mit dem Absinken des pH. Diese Vorgänge konnten sowohl PAQUET (75) als auch NAKAYAMA (72) eindeutig nachweisen.

Doch darf man nicht übersehen, daß beide Untersucher in Normothermie mit hohen Perfusionsdrucken (95 - 110 mm Hg bzw. 80 - 100 mm Hg) arbeiteten. Unter diesen Bedingungen wird die Urinproduktion und damit der volle Funktionsstoffwechsel (normalerweise 75 - 85% des Energieverbrauchs der Niere (57)) aufrecht erhalten und außerdem die Stoffwechselrate der Niere nicht - wie in Hypothermie - gesenkt; so bleibt der Energiebedarf der Niere unverändert hoch wie in der physiologischen Situation. Außerdem perfundierten beide Untersucher (72, 75) mit Vollblut, dessen Beeinträchtigung der Mikrozirkulation unter nichtpulsierender Perfusion erwiesen ist (22, 73). Infolgedessen sind ihre Einwände keineswegs überzeugend für die Situation unter maschineller hypothermer Dauerperfusion mit Albuminlösung.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen klar: Für die hypotherme Dauerperfusion besteht unter den beschriebenen Bedingungen weder bei pulsierender noch bei nichtpulsierender Perfusion eine bevorzugte Tendenz zur Lactatazidose. Nach 48 Stunden Konservierung lagen die Lactatspiegel bei $6,9 \pm 2,9$ mg% für nichtpulsierend perfundierte Nieren; der pH war - ohne jede Regulation während der Perfusion - in beiden Systemen sogar leicht angestiegen (Ammoniakproduktion?) (1).

IV. Perfusatkonzentrationen

Bisher waren in der Literatur keine Angaben darüber zu finden, ob pulsierende bzw. nichtpulsierende Perfusion den Stoffwechsel isolierter hypothermer Nieren unterschiedlich beeinflussen. Zwar konnten in Normothermie verschiedene Untersucher eine - verglichen mit pulsierender Perfusion - erhöhte anaerobe Glykolyse unter nichtpulsierender Perfusion nachweisen (75, 94, 101, 103). Nach WILKENS (102) neigen nichtpulsierend perfundierte Organe wesentlich mehr als pulsierend perfundierte zu anaerobem Stoffwechsel - dies konnte von einigen Untersuchern bestätigt werden (41, 75) - und zu Störungen des zellulären Stoffwechsels, insbesondere der Glucoseutilisation; er erklärte dies mit einer bei nichtpulsierender Perfusion verminderten Austauschrate zwischen intra- und extravasaler Flüssigkeit - verursacht durch erhöhten onkotischen Druck der interstitiellen Flüssigkeit, da nichtpulsierende Perfusion mit physiologischen Mitteldrücken die Drainage der eiweißhaltigen interstitiellen Flüssigkeit über das Lymphsystem zurück ins Gefäßbett stört (76).

Die zitierten Autoren berufen sich aber alle auf Perfusionsuntersuchungen mit Vollblut. - Störungen der Mikrozirkulation bei nichtpulsierender Perfusion mit Vollblut sind unbestritten (Erythrozytensludge, Thrombozytenaggregation) (22, 73) und beeinträchtigen selbstverständlich den Stoffwechsel des Gewebes. Insofern sind diese Ergebnisse nicht übertragbar auf hypotherme Nieren, die bei niedrigen Drücken mit einem azellulären Perfusat durchströmt werden.

Um die oben genannten Einwände gegen nichtpulsierende Perfusion (allgemeine Störungen des Zellstoffwechsels, vor allem des Glucosestoffwechsels und des oxydativen Stoffwechsels des Cytosols) für die Situation unter maschineller hypothermer Dauerperfusion zu überprüfen, wurden - zusätzlich zu dem bereits in Zusammenhang mit dem pH besprochenen Lactat - folgende 4 Parameter im Perfusat registriert:

1. Eiweißkonzentration

- Als Kontrolle, ob der intravasale Eiweißgehalt abnimmt zugunsten extravasaler Eiweißansammlung im Interstitium (zusätzlich zur Information über das onkotische Verhalten des Perfusates):

In beiden Vergleichsgruppen änderte sich die Eiweißkonzentration des Perfusates während der Perfusion nur sehr wenig (Abb.5). Zusammen mit der einheitlichen geringen Ödembildung der konservierten Nieren sprechen die gefundenen geringen Veränderungen des Eiweißspiegels gegen eine vermehrte Eiweißansammlung im Interstitium nichtpulsierend perfundierter Nieren. Damit hat sich dieser Einwand WILKENS' (102) gegen nichtpulsierende Perfusion (vermehrte Eiweißansammlung im Interstitium) für hypotherme Nieren unter den vorliegenden Bedingungen (Drucke zwischen 20 und 30 mm Hg, Perfusion mit Albuminlösung) nicht bestätigen lassen.

2. Lactat/Pyruvat - Quotient

Nach HUCKABEE (47) ist das Verhältnis von Lactat zu Pyruvat ein Redoxindikator für das Cytosol, orientiert also über die zelluläre Oxygenierung: Dabei zeigt ein niedriger Lactat/Pyruvat - Quotient den aeroben, ein hoher Quotient den

anaeroben Stoffwechsel an.

Der Verlauf des Lactat/Pyruvat - Quotienten war bei pulsierender und nichtpulsierender Perfusion nahezu identisch und entsprach dem in der Literatur beschriebenen Bild (34): In den ersten 24 Stunden der Perfusion fiel der Quotient ab, um dann wieder auf ein relativ konstantes Niveau langsam anzusteigen (Abb.6). Eine Erklärung hierfür wurde in anderem Zusammenhang gegeben (31). - Der einheitliche Verlauf des Quotienten läßt den Schluß zu, daß sich während pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion das Redoxpotential des Cytosol gleich verhielt: Der Einwand, daß unter pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion ein unterschiedlicher Grad oxydativen Stoffwechsels bestehe (41, 75, 102), konnte hiermit für die hypotherme Dauerperfusion unter den beschriebenen Bedingungen entkräftet werden. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen HALLEYS (38): er fand bei pulsierender bzw. nichtpulsierender normothermer Hirnperfusion ein einheitliches Verhalten des Lactat/Pyruvat - Quotienten.

3. Glucosekonzentration

Anhand der Perfusatglucose wurde überprüft, ob bei pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion deutliche, im Perfusat nachweisbare Unterschiede in der Glucoseutilisation der Nieren bestehen, wie sie etwa HIERHOLZER (43) fand: bei gut konservierten Nieren stieg die Perfusatglucose durch Gluconeogenese an, bei schlecht konservierten Nieren fiel die Perfusatglucose infolge starker Glykolyse deutlich ab.

In den vorliegenden Untersuchungen änderte sich weder bei

pulsierend noch bei nichtpulsierend perfundierten Nieren der Glucosespiegel des Perfusates signifikant (Abb.5); die beiden Vergleichsgruppen unterschieden sich auch in diesem Kriterium nicht nennenswert (im Mittel ca. 2% des identischen Ausgangswertes der Perfusatglucose): Dies widerlegt - zumindest für die beschriebenen Bedingungen - klar die Ansicht WILKENS' (102) - nichtpulsierende Perfusion beeinträchtigt die Glucoseutilisation des Gewebes mehr als pulsierende Perfusion - und zeigt außerdem, daß unter hypothermer Perfusion, im Gegensatz zu den Befunden HIERHOLZERS (43), die Veränderungen des Glucosespiegels im Perfusat normalerweise äußerst gering sind.

Nach den vorliegenden Daten muß es zwar offen bleiben, ob die beobachtete Konstanz des Glucosespiegels auf eine starke Reduktion des Glucosemetabolismus in Hypothermie zurückzuführen ist, wobei ein geringer Glucoseverbrauch in 1 Liter Perfusat bei einem Glucosespiegel von 600 mg% sich dem Nachweis entzogen haben kann, oder ob der Glucosespiegel durch ein Gleichgewicht zwischen Glykolyse und Gluconeogenese konstant gehalten wurde. Allerdings sprechen neuere Untersuchungen (46), die über den Stoffwechsel der hypothermen konservierten Niere durchgeführt wurden, dafür, daß unter diesen Bedingungen tatsächlich nur ein äußerst geringer Glucoseverbrauch stattfindet. So fanden HUANG et al.(46), daß unter Hypothermie die Ketokörper Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat verstärkt bzw. als hauptsächliche Energieträger der Niere in Betracht kommen, einen Glucoseverbrauch konnten sie nicht nachweisen.

4. Kaliumkonzentration

- Zur Beurteilung, ob die Funktion der Zellmembran (Vgl. Ödembildung) bei einer der beiden Perfusionsarten stärker gestört ist als bei der anderen; denn Zellen, deren Membran geschädigt ist, verlieren intrazelluläres Kalium ins Interstitium (77, 88).

Der Kaliumspiegel des Perfusates verhielt sich völlig identisch während pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion der Nieren. Dies deckt sich mit den Ergebnissen LØKKEGAARDS (63) - er stellte bei pulsierender (Druck ca. 30/18 mm Hg) bzw. nichtpulsierender Perfusion (Druck ca. 16 mm Hg) von Schweinenieren gleiche Kaliumverluste der perfundierten Organe fest. Man darf daher annehmen, daß durch pulsierende bzw. nichtpulsierende Perfusion die Funktion der Zellmembran nicht unterschiedlich beeinflusst wird.

In LØKKEGAARDS Untersuchungen allerdings lag der zelluläre Kaliumverlust mit ca. 15% des gesamten intrazellulären Kaliums ziemlich hoch - im Gegensatz zu dieser Vergleichsuntersuchung, wo die Kontrolle des Kaliumspiegels keine Kaliumverluste der Nieren erkennen ließ. Abgesehen von dem großen Perfusatvolumen (1030 ml), das geringe zelluläre Kaliumverluste verschleiern kann, dürfte dafür der relativ hohe Kaliumspiegel von 12 - 14 mval / Liter Perfusat (Bei LØKKEGAARD dagegen 3,6 - 8,3 mval/l) verantwortlich sein. Denn bereits ein Zusatz von 15 - 20 mval Kalium / Liter Perfusat verhindert Kaliumverluste der Nieren in Hypothermie (51).

Es sei noch erwähnt, daß - zusätzlich zu diesen 4 Parametern - zur Kontrolle des Milieus im Perfusat laufend Osmolalität und Natriumkonzentration mitbestimmt wurden. Die Osmolalität blieb während 48 Stunden so gut wie konstant (Abb.5); dies beweist - ebenso wie die minimalen Änderungen des Natriumspiegels (Abb.5) - , daß die Verdunstung in beiden Konservierungsgeräten zu vernachlässigen war. - Das Lösungsvolumen für die gemessenen Substanzen veränderte sich also nicht. Deshalb drücken die Konzentrationen an Eiweiß, Lactat, Pyruvat, Glucose und Elektrolyten die Bilanz dieser Substanzen aus und können ohne zusätzliche Umrechnungen - innerhalb des Perfusionsverlaufs und zwischen den beiden Vergleichsgruppen - direkt verglichen werden.

Insgesamt kann aus den vorliegenden Befunden geschlossen werden, daß sich hypotherme Nieren unter pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion mit einem zellfreien Perfusat bei niedrigen Drucken in ihrem Stoffwechsel nicht unterscheiden. Die von WILKENS (102) vertretene Ansicht, daß pulsierende Druckschwankungen einen ursächlichen Einfluß auf den Parenchymstoffwechsel von Organen ausüben, muß daher - zumindest für die hypotherme Niere - abgelehnt werden.

V. Nierenfunktion

Über die Auswirkungen pulsierender und nichtpulsierender Perfusion auf die Nierenfunktion existiert eine Reihe von Vergleichsuntersuchungen. Sie messen die Funktion zum einen an Harnzeitvolumen, Elektrolytausscheidung und Konzentrationsfähigkeit der Nieren, zum anderen an der glomerulären Filtrationsrate (Inulinclearance) und an der tubulären Sekretionsrate (PAH - Clearance).

1. Minutenvolumen, Elektrolyt- und Enzymkonzentrationen des Urins

HOOKE (45) beobachtete bei nichtpulsierender Durchströmung eine Abnahme des Harnzeitvolumens (HZV) und Proteinurie; dieselben Befunde konnte GESELL (29) erheben. Auch MANY (66, 67) berichtete von einer Verringerung der Harnmenge und ausserdem der Natriumausscheidung unter nichtpulsierender Perfusion. PAQUET (75) hingegen stellte - in vitro - fest, daß unter nichtpulsierender Perfusion das Konzentrationsvermögen herabgesetzt, die Harnmenge jedoch vermehrt war gegenüber der pulsierenden Perfusion; er erklärte dies mit einer Verschiebung der Durchströmungsverteilung zugunsten des äusseren und inneren Markbereiches (geringeres Konzentrationsvermögen, Natriurese). Bei den Untersuchungen SELKURTs (88) und ebenso bei GOODYER und GLENN (30) unterschieden sich pulsierend und nichtpulsierend durchströmte Nieren weder in ihrer Harnmenge noch in ihrer Natriumausscheidung.

Alle diese Untersucher (29, 30, 66, 67, 88) arbeiteten - von PAQUET (75) abgesehen - mit einem sehr ähnlichen

Versuchsmodell: in situ wurden Hundenieren bei Normothermie mit antikoaguliertem Vollblut durchströmt, der pulsierende Blutstrom wurde mittels eines Windkessels depulsiert. Nur HOOKER (45) perfundierte maschinell, beließ aber die Nieren in situ. Trotzdem kamen sie zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Die Ursache hierfür ist in unterschiedlichen Versuchsbedingungen zu suchen, die den Funktionszustand des distalen Tubulus verändern. Denn sowohl die Glomerulusfunktion ($GFR = \text{Inulin clearance}$) als auch die Funktion des proximalen Tubulus ($TSR = \text{PAH - Clearance}$) unterschieden sich nicht zwischen pulsierender und nichtpulsierender Durchströmung, soweit sie in den zitierten Untersuchungen bestimmt wurden (30, 66, 67, 88).

In dieser Untersuchung, wo die Versuchsbedingungen während der Funktionsuntersuchungen identisch waren für beide Vergleichsgruppen, unterschieden sich pulsierend und nichtpulsierend konservierte Nieren nach Transplantation weder im Harnzeitvolumen noch in Osmolalität und Elektrolytgehalt des Harns signifikant (Tab.9); auch eine Proteinurie trat in beiden Vergleichsgruppen in gleichem Maße auf.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Enzymkonzentrationen des Harns verwiesen: Der LDH- und LAP - Gehalt des Harns entspricht dem Ausmaß der tubulären Schädigung der Niere (15, 79). Die hier gemessenen Harnkonzentrationen der LDH und LAP überraschen durch ihre Übereinstimmung in beiden Vergleichsgruppen (Tab.10). Das zeigt, daß die Tubulusschäden nach pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion einander im Ausmaß entsprachen.

2. PAH- und Inulinclearance

SELKURT (88), GOODYER und GLENN (30) und MANY (66, 67) konnten zeigen, daß sich die PAH- und Inulinclearancen unter nichtpulsierender Durchströmung der Nieren nicht von denen bei pulsierender Durchströmung unterschieden. Diese Befunde wurden in situ ~~während~~ physiologischer Durchströmung bzw. Depulsation erhoben.

Mit einer grundsätzlich anderen Versuchsanordnung erzielte LØKKEGAARD (63) seine Ergebnisse in dieser Frage. Er perfundierte Nieren in vitro hypotherm (8°C) pulsierend bzw. nichtpulsierend und untersuchte nach Transplantation ihre Funktion (ebenso wie die vorliegende Untersuchung): Pulsierend und nichtpulsierend perfundierte Vergleichsgruppe - übrigens auch in ihrem Perfusionsverhalten (LDH - Ausschüttung, vasaler Widerstand, Gewichtsanstieg) ohne Unterschied - waren gleichwertig in ihrer Funktion nach Transplantation (Inulin- , Kreatinin-, PAH - Clearance); Angaben zur Sofortfunktion machte LØKKEGAARD allerdings nicht.

In den vorliegenden Untersuchungen unterschieden sich die Nieren nach 48 Stunden pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion weder in den Inulin- noch in den PAH - Clearancen signifikant (Tab. 6 und 7).

Die gemessenen Clearancewerte erscheinen zunächst - im Vergleich zu Normalwerten (20) - niedrig. Aber bei Nieren mit Tubulusschäden - wie sie für diese Vergleichsuntersuchung histologisch gesichert sind (s.o.) - liegen die Inulin- bzw. PAH - Clearancewerte wesentlich unter den tatsächlichen Werten des Glomerulumfiltrates bzw. der tubu-

lären Sekretionsrate (85): Denn Rediffusion von PAH und Inulin aus der Tubulusflüssigkeit ins Interstitium (Epitheldefekte!) (3, 96), erhöhter intratubulärer Druck (wegen Epithelschwellung und Zelldetritus im Lumen), sowie Verringerung der tubulären Perfusionsrate und - davon abhängig - der tubulären Sekretionsrate (23) reduzieren die Inulin- und PAH-Clearancen erheblich; so stellen diese nicht mehr ein Maß für das tatsächliche Glomerulumfiltrat bzw. die tubuläre Sekretionsrate der untersuchten Nieren dar.

Da die genannten Faktoren aber die Clearancewerte der Nieren in Abhängigkeit von dem Ausmaß der tubulären Schädigung reduzieren, verloren die durchgeführten Clearancebestimmungen nicht an Vergleichswert: Unter den gleichen Perfusions- und Transplantationsbedingungen sind pulsierend und nichtpulsierend hypotherm konservierte Nieren völlig gleichwertig in ihrer Sofortfunktion.

In den letzten 10 Versuchen wurden auch Extraktionsraten bestimmt - allerdings aus technischen Gründen erst am Ende des Versuchs und ohne gleichzeitige Clearancebestimmung, so daß die Extraktionsraten nicht zur Flowbestimmung herangezogen werden können. Es zeigte sich auch in diesen Extraktionsraten (Tab.8) kein signifikanter Unterschied zwischen pulsierend und nichtpulsierend hypotherm konservierten Nieren.

C) Folgerungen

1. Unter den gleichen experimentellen Bedingungen besteht kein Unterschied zwischen pulsierender und nichtpulsie-

render Perfusion bei der hypothermen maschinellen Nierenkonservierung, d.h., Nieren lassen sich durch beide Verfahren in gleicher Weise perfundieren. Sie unterscheiden sich dabei weder in ihrem Perfusionsverhalten (gleichbleibender Perfusionsdruck, Ödembildung, Enzymausschüttung; Lactat/Pyruvat - Quotient, Elektrolyt- und Glucose Spiegel des Perfusates) noch in ihrer Funktion nach Transplantation (PAH- und Inulin-clearance, Harnanalysen).

2. Unter den Bedingungen der hypothermen Dauerperfusion ist der renale Widerstand bei nichtpulsierender Perfusion geringer als bei pulsierender Perfusion.

Zusammenfassung

18 Bastardhunde wurden beidseits nephrektomiert; die eine Niere wurde pulsierend, die andere nichtpulsierend hypotherm mit Humanalbumin perfundiert. Während der Perfusion wurden in regelmäßigen Abständen Perfusatproben für Labormessungen entnommen; die kontrollierten Parameter ergaben im Mittel folgende Endwerte nach 48 Stunden Perfusion:

	<u>pulsierend</u>	<u>nichtpulsierend</u>
LDH	185 $\pm$ 83 mU/ml	198 $\pm$ 98 mU/ml
GOT	13,1 $\pm$ 7,4 mU/ml	13,7 $\pm$ 7,3 mU/ml
Lactat	8,1 $\pm$ 4,3 mg%	6,9 $\pm$ 2,9 mg%
Pyruvat	0,47 $\pm$ 0,15 mg%	0,45 $\pm$ 0,10 mg%
Glucose	657 $\pm$ 83 mg%	663 $\pm$ 77 mg%
Eiweiß	6,3 $\pm$ 0,5 g%	6,2 $\pm$ 0,9 g%
Natrium	137,6 $\pm$ 7,2 mval/l	137,6 $\pm$ 7,7 mval/l
Kalium	13,0 $\pm$ 1,1 mval/l	12,9 $\pm$ 1,1 mval/l
Osmolalität	332 $\pm$ 10,6 mosm/kg	331,3 $\pm$ 12,2 mosm/kg
pH	7,29 $\pm$ 0,1	7,26 $\pm$ 0,14

Der Perfusionsdruck fiel in den ersten 3 Stunden der Konservierung durchschnittlich von 38,2 $\pm$ 3 mm Hg auf 29,6 $\pm$ 2,8 mm Hg Mitteldruck bei pulsierender Perfusion bzw. 30 $\pm$ 0 mm Hg auf 18,6 $\pm$ 1,5 mm Hg bei nichtpulsierender Perfusion und blieb dann im weiteren Verlauf der Perfusion konstant. Unter nichtpulsierender Perfusion nahmen die Nieren im Mittel um 9,1 $\pm$ 5,1% an Gewicht zu, unter pulsierender Perfusion um 9,7 $\pm$ 8,6%.

Nach 48 Stunden Konservierung wurden in einer Allotransplantation beide Nieren demselben Empfängertier an die Hals-

gefäße implantiert und nach Nephrektomie des Empfängers die Sofortfunktion der transplantierten Nieren bei unstimulierter Diurese (I) und unter Stimulation mit 40 mg Furosemid (II) überprüft; in einem Versuch kam es zu hyperakuter Abstoßung beider Nieren. Folgende Funktionswerte (n = 17) fanden sich nach pulsierender bzw. nichtpulsierender Perfusion:

PAH-Clearance (I)	$40,7 \pm 31,0$ bzw. $51,4 \pm 39,2$ ml/min.
PAH-Clearance (II)	$88,6 \pm 72,5$ bzw. $101,2 \pm 89,8$ ml/min.
Inulinclearance (I)	$7,2 \pm 5,4$ bzw. $11,7 \pm 6,2$ ml/min.
Inulinclearance (II)	$20,2 \pm 19,5$ bzw. $24,6 \pm 29,2$ ml/min.
PAH-Extraktion (I;n=12)	$13,0 \pm 8,4\%$ bzw. $15,4 \pm 7,8\%$

Zudem wurden bei unstimulierter Diurese die Inulinextraktionsrate, Minutenvolumen und Osmolalität des Harns und dessen Gehalt an Natrium, Kalium, Glucose und Eiweiß bestimmt, ebenso die Aktivitäten der LDH und LAP im Harn (Werte s. Tab. 9 und 10). 12 Nieren wurden histologisch untersucht.

Diese Untersuchung führte zu folgenden Erkenntnissen:

1. Pulsierende und nichtpulsierende hypotherme Perfusion sind gleichwertige Methoden der Nierenkonservierung: Unter den gleichen Versuchsbedingungen unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen weder im Perfusionsverhalten (gleichbleibender Perfusionsdruck, Enzymausschüttung, Ödembildung, Stoffwechselverhalten) noch in ihrer Sofortfunktion nach Transplantation und ihrem histologischen Bild.
2. Unter maschineller hypothermer Dauerperfusion ist der renale Widerstand ($\text{mm Hg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{g} \times \text{min}$) bei nichtpulsierender Perfusion ($18,45 \pm 3,23$) hochsignifikant ($P < 0,001$) geringer als bei pulsierender Perfusion ($23,02 \pm 3,95$).

Tabellen und Abbildungen

Perfusionsdaten

Tab. 1 Enzymaktivitäten im Perfusat vor und nach 48 Stunden
Konservierung (mU/ml)

Versuch Nr.	nichtpulsierende Perfusion				pulsierende Perfusion			
	Anfangswert		Endwert		Anfangswert		Endwert	
	LDH	GOT	LDH	GOT	LDH	GOT	LDH	GOT
1	10	0	315	18	10	0	286	16
2	10	0	105	9	10	0	115	9
3	10	0	410	27	10	0	229	11
4	10	0	267	16	10	0	220	16
5	19	0	75	7	19	0	75	7
6	19	2	372	33	19	2	372	36
7	19	2	115	7	19	2	124	8
8	19	2	162	11	19	2	200	16
9	10	0	210	11	19	0	172	9
10	19	2	181	18	19	2	277	22
11	10	0	220	15	10	2	191	13
12	10	0	239	16	10	0	191	13
13	10	0	120	9	10	0	124	9
14	19	2	143	8	19	2	138	8
15	10	2	124	8	10	2	105	7
16	29	2	277	18	29	2	305	20
17	19	0	143	9	19	0	134	8
18	10	0	95	7	10	0	86	7
Mittelwert	14	0,8	198	13,7	15	0,9	185	13,1
Standard- abweichung	± 7	±1,0	± 98	±7,3	± 6	±1,0	± 83	± 7,4

Perfusionsdaten

Tab. 2 Gewichtszunahme pulsierend und nichtpulsierend perfundierter Nieren nach 48 Stunden Konservierung

Versuch Nr.	nichtpulsierende Perfusion			pulsierende Perfusion		
	Gewicht (g)		Zunahme (% d.	Gewicht (g)		Zunahme (% d.
	Anfang	Ende	Anfangsgew.	Anfang	Ende	Anfangsgew.
1	76	81	6,6	76	82	7,9
2	76	86	13,2	76	78	2,6
3	74	86	16,2	82	96	17,1
4	79	88	13,9	83	102	22,9
5	98	106	8,2	96	102	6,2
6	105	120	14,3	111	117	5,4
7	62	72	16,1	58	76	31,0
8	68	68	0	66	66	0
9	75	86	14,6	75	88	17,3
10	62	66	6,5	62	68	9,7
11	68	74	8,8	66	72	9,1
12	58	64	10,4	56	63	12,5
13	97	98	1,0	98	100	2,0
14	96	96	0	82	83	1,0
15	74	81	9,4	77	77	0
16	88	94	6,7	86	92	7,0
17	78	88	12,8	83	97	16,9
18	72	78	8,3	70	80	14,0
Mittelwert	9,1			9,7		
Standard- abweichung	± 5,1			± 8,6		

Anfangsgew. = Anfangsgewicht

Perfusionsdaten

Tab. 3 Renaler Widerstand bei nichtpulsierender und pulsierender Perfusion

Versuch Nr.	nichtpulsierende Perfusion			pulsierende Perfusion		
	End-Druck (mm Hg)	Flow (ml/min/ g Ngw.)	renaler Widerstand (Druck/Flow)	End-Druck (mm Hg)	Flow (ml/min/ g Ngw.)	(Druck/Flow)
1	20	1,02	19,61	28	1,29	21,71
2	20	1,05	19,05	29	1,25	23,20
3	22	1,32	16,66	35	1,56	22,44
4	21	0,86	24,42	29	1,18	24,58
5	17	0,65	26,15	28	0,85	32,94
6	18	1,14	15,78	29	1,01	28,71
7	20	1,16	17,24	37	2,48	25,0
8	18	1,06	16,98	28	1,21	23,14
9	18	0,91	19,78	30	1,39	21,59
10	20	1,03	19,42	30	1,55	19,35
11	19	1,29	14,73	26	1,30	20,0
12	17	1,41	12,06	27	1,57	17,19
13	18	0,92	19,56	31	1,10	28,18
14	18	1,06	16,98	28	1,46	19,2
15	18	0,91	19,78	27	1,23	21,96
16	18	0,95	18,95	30	1,26	23,81
17	16	0,91	17,58	28	1,20	23,33
18	18	1,06	16,98	33	1,83	18,03
Mittelwert	18,7	1,04	18,45	29,6	1,37	23,02
Standardab- weichung	± 1,54	± 0,18	± 3,23	± 2,85	± 0,35	± 3,95
Signifikanz:	renaler Widerstand		NP : P	P	0,001	

NP = nichtpulsierende Perfusion; P = pulsierende Perfusion; Ngw. = Nierengewicht

Perfusionsdaten

Tab. 4 Perfusatkonzentrationen (Mittelwerte mit Standardabweichung)

	nichtpulsierende Perfusion (n = 18)			pulsierende Perfusion (n = 18)		
	Anfangswert	Endwert	Endwert in % des Anfangswertes	Anfangswert	Endwert	Endwert in % des Anfangswertes
Na ⁺ (mval/l)	135,6 ± 6,3	137,6 ± 7,7	101,3 ± 3,9	136 ± 5,4	137,6 ± 7,2	101,3 ± 4,9
K ⁺ (mval/l)	13,2 ± 1,1	12,9 ± 1,1	98,6 ± 4,2	13,2 ± 1,0	13,0 ± 1,1	98,2 ± 3,3
Osm (mosm/kg)	331,9 ± 7,2	331,3 ± 12,2	99,8 ± 3,0	332,4 ± 7,3	332,1 ± 10,6	100 ± 2,7
Glucose (mg%) ⁺	647,7 ± 101,7	663,4 ± 76,5	98,6 ± 21,4	655,1 ± 100,5	657,4 ± 83	101,4 ± 10,8
Eiweiß (g/100ml)	6,3 ± 0,8	6,2 ± 0,9	99,0 ± 8,6	6,3 ± 0,4	6,3 ± 0,5	100,9 ± 7,5
pH	7,19 ± 0,1	7,26 ± 0,14	100,9 ± 2,15	7,18 ± 0,1	7,29 ± 0,1	101,4 ± 2,0

⁺Anmerkung: Glucose wurde dazu verwendet, den unterschiedlichen Elektrolytgehalt der Albuminlösungen auszugleichen. Daraus erklärt sich die hohe Standardabweichung der Werte.

Perfusionsdaten

Tab.5 Laktat-, Pyruvatkonzentrationen und Laktat/Pyruvat-Quotient
vor und nach 48 Stunden Perfusion

Versuch Nr.	Anfangswerte						Endwerte					
	Laktat mg%		Pyruvat mg%		Laktat/Pyruv.		Laktat mg%		Pyruvat mg%		Laktat/Pyruv.	
	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
1	1,9	1,9	0,20	0,17	9,5	11,2	5,6	14,1	0,49	0,57	11,4	24,7
2	1,9	1,9	0,16	0,16	11,9	11,9	3,8	3,8	0,41	0,53	9,3	7,2
3	1,5	1,5	0,08	0,08	18,8	18,8	5,2	12,0	0,33	0,51	15,8	23,5
4	5,2	5,2	0,25	0,25	20,8	20,8	3,8	5,6	0,53	0,49	7,2	11,4
5	4,4	4,3	0,15	0,15	29,3	28,7	4,2	12,8	0,33	0,79	11,7	16,2
6	2,8	1,9	0,29	0,21	9,7	9,1	10,8	7,1	0,45	0,37	21,6	19,2
7	1,9	1,9	0,16	0,16	11,9	11,9	4,6	4,3	0,25	0,16	19,2	26,9
8	2,8	2,8	0,25	0,25	11,2	11,2	5,2	3,8	0,49	0,41	10,6	9,3
9	2,4	0,9	0,08	0,08	30,0	23,8	10,0	11,3	0,66	0,66	15,8	17,1
10	1,9	1,9	0,16	0,17	11,9	11,2	11,8	11,3	0,45	0,41	26,2	27,6
11	1,9	1,9	0,16	0,16	11,9	11,9	6,1	4,6	0,26	0,27	23,5	17,0
12	1,9	1,9	0,16	0,16	11,9	11,9	5,2	5,6	0,33	0,41	15,7	13,6
13	3,4	3,3	0,12	0,16	28,3	20,6	10,1	4,7	0,56	0,41	18,0	11,5
14	1,9	1,9	0,16	0,16	11,9	11,9	11,3	5,2	0,57	0,43	19,8	12,1
15	0,9	1,9	0,08	0,08	11,3	23,8	8,9	19,2	0,45	0,66	19,8	29,1
16	2,8	2,8	0,16	0,16	17,5	17,5	3,8	4,7	0,41	0,41	9,3	11,5
17	1,9	1,9	0,16	0,08	11,9	23,8	5,6	6,1	0,57	0,49	9,8	12,4
18	0,9	1,9	0,08	0,08	11,3	23,8	9,4	10,4	0,57	0,66	16,5	15,8
Mittelwert	2,3	2,3	0,16	0,14	15,4	16,5	6,9	8,1	0,45	0,47	15,5	17,2
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Standard- abweichung	1,1	1,04	0,05	0,06	7,1	7,2	2,9	4,3	0,10	0,15	5,3	6,2

NP = nichtpulsierende Perfusion

P = pulsierende Perfusion

Pyruv. = Pyruvat

Funktionsdaten

Tab.6 PAH - Clearancen

Versuch Nr.	Clearancen (ml / min.)			
	unstimuliert		stimuliert ⁺	
	NP	P	NP	P
1	87,5	21,7	-	-
2	95,2	29,5	-	-
3	16,5	39,3	-	-
4	26,2	26,2	-	-
5	17,0	10,7	-	-
6	13,5	12,8	19,1	17,1
7	37,9	9,1	41,9	13,8
9	56,6	6,9	67,3	17,1
10	16,6	40,9	80,0	117,0
11	38,4	22,4	201,1	43,3
12	151,8	73,6	339,3	250,0
13	91,6	58,3	131,2	77,0
14	39,7	35,2	51,0	48,4
15	42,0	62,0	81,0	160,0
16	21,6	32,4	46,7	51,4
17	15,0	96,3	43,7	115,6
18	56,4	114,8	112,4	152,8
Mittelwert	51,4	40,7	101,2	88,6
Standard- abweichung	± 39,2	± 31,0	± 89,8	± 72,5

⁺ Stimulation mit 40 mg Furosemid

NP = nichtpulsierend perfundierte Nieren

P = pulsierend perfundierte Nieren

Funktionsdaten

Tab.7

Inulin - Clearancen

Versuch Nr.	Clearancen (ml / min.)			
	unstimuliert		stimuliert ⁺	
	NP	P	NP	P
1	20,6	5,2	-	-
2	27,9	12,4	-	-
3	6,7	3,2	-	-
4	8,2	4,6	-	-
5	11,0	4,1	-	-
6	7,7	2,4	12,0	4,4
7	10,8	5,7	12,3	8,7
9	12,2	1,3	15,0	4,0
10	1,4	1,6	1,7	5,2
11	12,9	3,0	60,0	13,0
12	13,3	7,2	100,0	66,6
13	27,2	19,3	44,0	28,0
14	5,6	4,1	6,6	8,0
15	8,6	15,6	16,1	46,7
16	7,5	7,4	9,2	12,1
17	6,6	10,6	7,7	30,8
18	9,1	15,0	10,0	15,0
Mittelwert	11,7	7,2	24,6	20,2
Standard- abweichung	± 6,2	± 5,4	± 29,2	± 19,5

⁺ Stimulation mit 40 mg Furosemid

NP = nichtpulsierend perfundierte Nieren

P = pulsierend perfundierte Nieren

Funktionsdaten

Tab. 8 Extraktionsraten

Versuch Nr.	PAH- Extraktion (%)		Inulin- Extraktion (%)	
	NP	P	NP	P
9	-	-	6,2	0
10	14	18	3,9	3,8
11	16	0	5,3	0
12	31,8	28,3	26,6	20,0
13	13,3	7,8	26,8	18,1
14	7,2	7,2	5,9	3,0
15	10,5	15,0	10,9	31,0
16	13,0	15,0	5,0	2,0
17	9,1	18,6	0	7,9
18	23,8	6,6	18,2	15,1
Mittelwert	15,4	13,0	10,9	10,1
Standard- abweichung	± 7,8	± 8,4	± 9,6	± 10,5

NP = nichtpulsierend konservierte Nieren

P = pulsierend konservierte Nieren

Funktionsdaten

Tab. 9 Harnanalysen pulsierend und nichtpulsierend perfundierter Nieren

Versuch Nr.	HMV (ml/min.)		Na ⁺ (mval/l)		K ⁺ (mval/l)		Osmolalität (mosm/kg)		Glucose (mg/100ml)		Eiweiß (g/100ml)	
	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
2	1,2	0,3	80	110	39,5	26,0	-	-	100	0,9	0,76	0,38
3	0,22	0,48	68	75	33,0	32,0	283	289	0,5	0,6	0,09	0,07
4	0,2	0,2	70	80	25,0	30,0	330	290	100	94	1,50	1,19
5	0,3	0,2	124	146	26,5	10,5	310	315	0,3	100	0,19	0,76
7	0,64	0,38	100	100	33,0	21,0	285	280	∅	∅	∅	∅
9	0,45	0,12	-	-	-	-	305	295	100	87	1,00	0,85
10	-	-	122	128	18,0	24,0	289	290	165	141	0,70	0,30
11	1,8	0,13	50	90	36,0	40,0	284	302	0,4	0,5	0,11	0,11
12	3,0	2,0	40	60	20,0	25,0	292	288	66	40	0,24	0,28
13	1,1	0,5	20	40	35,0	39,0	330	300	0,1	0,2	1,14	0,78
14	0,42	0,35	80	90	24,5	27,0	320	290	56	44	∅	∅
15	0,84	1,8	70	60	18,0	15,0	314	250	∅	∅	0,53	0,26
16	0,13	0,2	50	40	34,0	26,0	350	285	0,4	0,1	0,30	0,20
17	0,5	1,0	80	100	15,0	18,0	320	350	2,8	2,2	1,14	0,76
18	0,44	0,55	100	130	39,0	37,0	250	300	∅	∅	∅	∅
Mittelwert und Standard- abweichung	0,80 ± 0,78	0,58 ± 0,58	75,3 ± 29,7	89,2 ± 32,7	28,3 ± 8,4	26,5 ± 8,7	304 ± 25,7	295 ± 21,5	37,0 ± 53,5	34,0 ± 48,1	0,53 ± 0,40	0,39 ± 0,37

HMV = Harnminutenvolumen; NP = nichtpulsierende Perfusion; P = pulsierende Perfusion

Funktionsdaten

Tab. 10 LDH- und LAP-Aktivität im Harn pulsierend
und nichtpulsierend konservierter Nieren

Versuch Nr.	LDH (mU/ml)		LAP (mU/ml)	
	NP	P	NP	P
9	382	315	81	65
10	105	83	42	26
11	10	13	6	6
12	38	95	-	-
13	38	115	6	10
14	134	191	6	10
15	38	29	13	10
16	57	19	13	10
17	382	572	29	57
18	86	95	10	16
Mittelwert	127	153	23	24
Standard- abweichung	± 139	± 173	± 25	± 22

NP = nichtpulsierend konservierte Nieren

P = pulsierend konservierte Nieren

Tab. 11

Vergleichsuntersuchungen über pulsierende und nichtpulsierende Organperfusion

Literaturstelle	perfundiertes Organ	Ergebnis
Collins, G.M. et al. Transpl. 16, 378 (1973)	Hundenieren in vitro	P = NP (renaler Widerstand; Serumkreatininverlauf nach Transplantation)
Dalton, M.L. et al. Surg. 58,840 (1965)	Hundenieren in situ (kardiopulmonaler Bypass)	P = MP P > NP (Flowrate; HZV, Mikrohämaturie, Albuminurie) (geringere Schwellung und Nekrosen der Tabuli)
Gesell, R.A. Amer. J. Physiol. 32, 70 (1913)	Hundenieren in situ	P = NP P > NP (Flowrate) (HZV; Cl^- , Harnstoff-, Gesamtstickstoff- ausscheidung, geringere Proteinurie)
Goodyer, A.V., W. Glenn Amer. J. Physiol. 167, 689 (1951)	Hundenieren in situ	P = MP (GFR, tubuläre Sekretionsrate, Wasser- und Elektrolytausscheidung)
Halley, M.M. et al. J. Thor. Surg. 36, 506 (1958)	Hirn in situ	P = MP P > MP (Flowrate und Gefäßwiderstand; L/P-Quotient) (höhere arteriovenöse O_2 -Differenz)
Held, K. et al. Zachr. f. Kreisl.f. 60, 342 (1971)	Hundehirn in situ a) Perfusionsdauer 30 min. b) Perfusionsdauer 3 Std.	a) P < MP b) P > MP (Flowrate, geringerer Gefäßwiderstand) (gleichbleibender Gefäßwiderstand, höhere arteriovenöse O_2 -Differenz)
Hooker, D.R. Amer. J. Physiol. 27, 24 (1910)	Hundenieren in situ, maschinell perfundiert	P > MP (Flowrate; HZV, geringere Proteinurie)

Abkürzungen am Ende der Tabelle. Siehe S.64

Literaturstelle	perfundiertes Organ	Ergebnis
Lökkegaard, H. et al. Acta med. scand. 188, 245 (1970)	Schweinenieren in vitro	P = NP (Perfusionsverhalten; Funktion nach Transplantation)
Mandelbaum, I. et al. Arch. surg. 91, 771 (1965)	Hundenieren in situ	P > NP (geringerer renaler Widerstand)
Many, M. et al. Arch. surg. 95, 762 (1967)	Hundenieren in situ	P > NP (HZV, Konzentrationsfähigkeit) P = NP (Flowrate, arterieller Mitteldruck)
Many, M. et al. Arch. surg. 97, 917 (1968)	Hundenieren in situ	P > NP (HZV, Natriumausscheidung) P = NP (Flowrate, arterieller Mitteldruck; GFR und tubuläre Sekretionsrate)
Nakayama, K. et al. Surgery 54, 798 (1963)	extrakorporale Perfusion am Hund (kardiopulmonaler Bypass)	P > NP (geringerer Gefäßwiderstand, physiologischere Durchströmungsverteilung, geringere regionale Ischämie, geringere Lactatazidose)
Paquet, K.J. Bruns Beitr.klin.Chir. 211, 463 (1965)	Aber bei "low-flow-perfusion": Schweinenieren in vitro	P < NP (geringerer Gefäßwiderstand) P > NP (konstanter Perfusionsdruck, geringerer renaler Widerstand, geringerer Gewichtsanstieg, höheres Konzentrationsvermögen)
Parsons, R., P.Mc Master J. exp. Med. 68, 353 (1938)	Kaninchenohr, isoliert	P < NP P > NP (Lymphfluß, geringere Ödenbildung)

Abkürzungen am Ende der Tabelle. Siehe S. 64

Tab. 11

Vergleichsuntersuchungen über pulsierende und nichtpulsierende Organperfusion

Literaturstelle	perfundiertes Organ	Ergebnis
Randall, J.E., R.W. Stacy Amer. J. Physiol. 185, 351 (1965)	Femoralarterie des Hundes	P = MP (Flowrate und Gefäßwiderstand)
Ritter, E.R. Amer. J. Physiol. 168, 480 (1952)	Hundenieren in situ	P = MP (Flowrate und renaler Widerstand)
Sanderson, J.M. et al. Thorax 27, 275 (1972)	Hundehirn in situ	P > NP (Gefäßwiderstand; geringere ischämische Schädigung der Nervenzellen)
Selkow, E.E. Circ. 1951, Vol. IV pp. 541 (1951)	Hundenieren in situ	P = NP (Flowrate; GFR, HZV, Na ⁺ -Ausscheidung)
Soroff, H.S. et al. Arch Surg. 98, 321 (1969)	am Hund abwechselnd perfundiert: a) Aortenbogen und beide Carotis-sinus retrograd np., den übrigen Körperkreislauf p. b) Aortenbogen und beide Carotis-sinus p, übrigen Körperkr. np.	a) P > NP (mittlerer Aortendruck geringer (10,9%) und totaler peripherer Gefäßwiderstand geringer (10,9%) bei gleichem HMV) b) P = NP (mittlerer Aortendruck, totaler peripherer Gefäßwiderstand)
Ssentjurin, B.S. Pflügers Arch. Physiol. 215, 683 (1927)	Kaninchenohr, isoliert	P < MP (größere Flowrate, geringerer Gefäßwiderstand)
Weiss, Ch. et al. Pflügers Arch. Physiol. 300, B66 (1973)	Rattennieren, isoliert	P < NP (Flowrate, geringerer Gefäßwiderstand)
.. .. = .. übertrifft .. in den in Klammern angeführten Eigenschaften		
NP = nichtpulsierende Perfusion np = nichtpulsierend		
P = pulsierende Perfusion p = pulsierend		
GFR = glomeruläre Filtrationsrate		
HMV = Herzminutenvolumen HZV = Harnzeitvolumen L/P = Lactat/Pyruvat Körperkr. = Körperkreislauf		

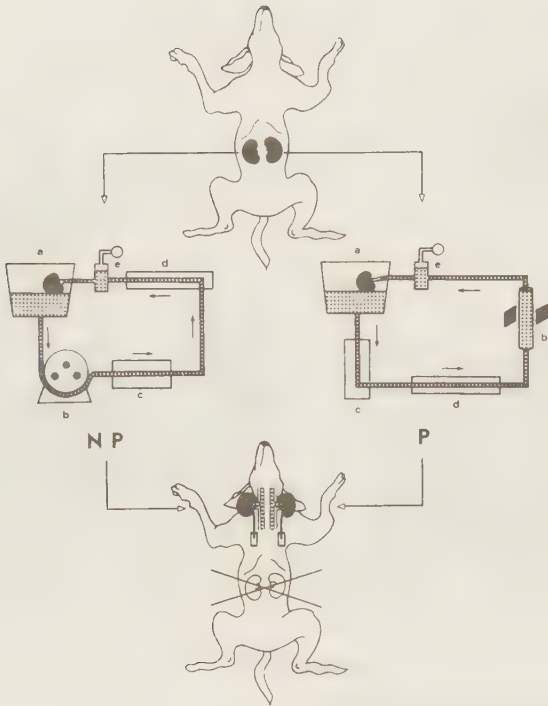


Abb.1 Schema der Versuchsanordnung

NP = nichtpulsierendes Perfusionssystem b = Pumpe

P = pulsierendes Perfusionssystem c = Oxygenator

a = Nierenkammer

d = Wärmeaustauscher

e = Blasenfalle

Erläuterung: Einem Spendertier wurden beide Nieren entnommen, wovon die eine pulsierend und die andere nichtpulsierend hypotherm perfundiert wurde. Nach 48 Stunden Konservierung wurden beide Nieren allogot einem Empfängerheterotop transplantiert und dessen eigene Nieren entfernt. Anschließend wurde 6 Stunden lang die Funktion der Nieren untersucht.

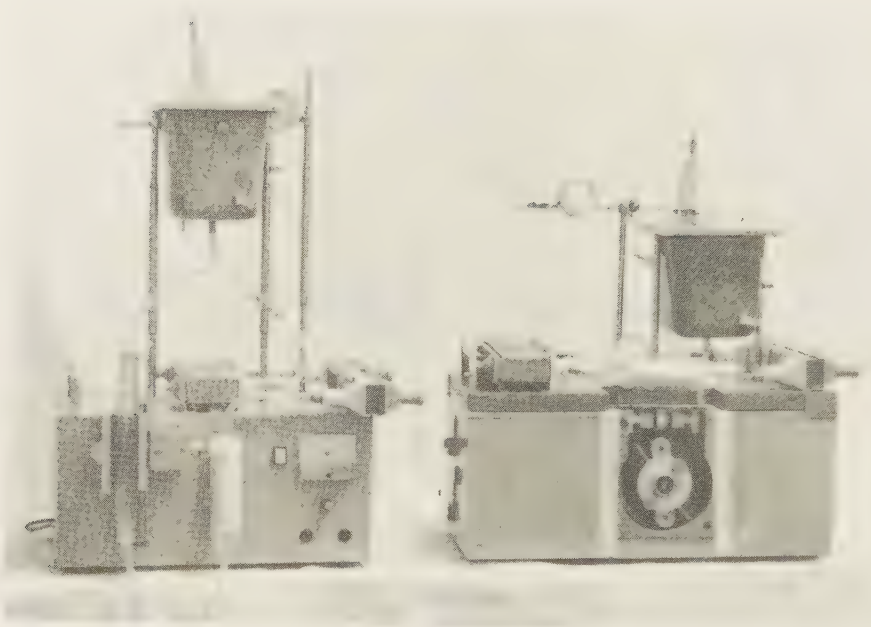


Abb.2 Pulsierendes (links) und nichtpulsierendes (rechts)
Konservierungsgerät

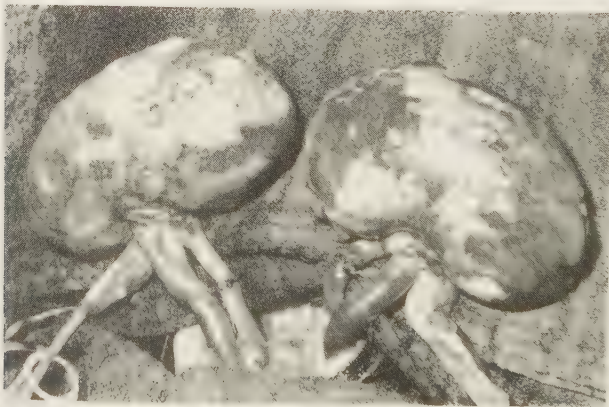


Abb.3 2 Halsnieren nach 48 Stunden pulsierender bzw. nicht-
pulsierender Konservierung

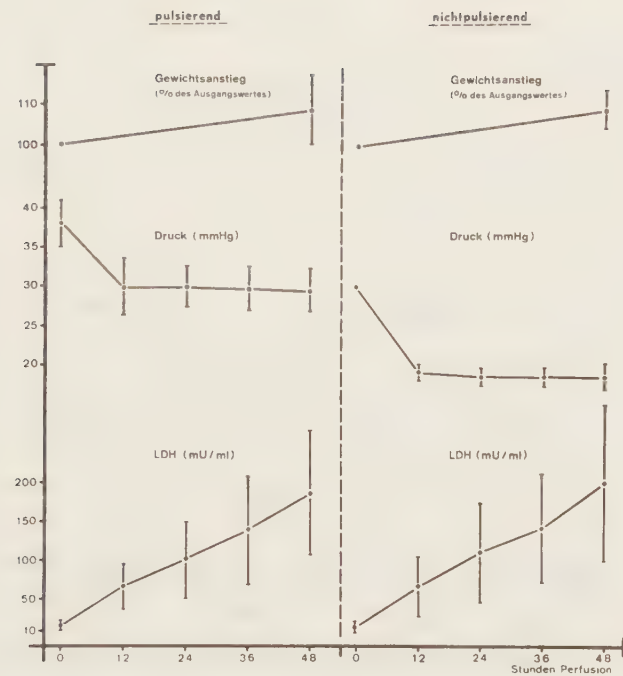


Abb. 4 Vitalitätsparameter während 48 Stunden Konservierung
(Mittelwerte und Standardabweichung; n = 18)

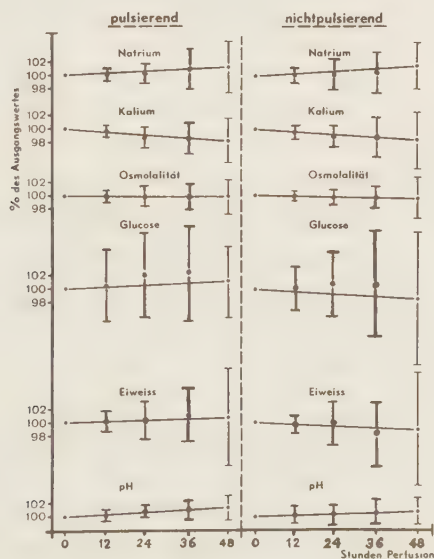


Abb. 5
Perfusatkonzentrationen
(Mittelwerte und Standardabweichung; n=18)

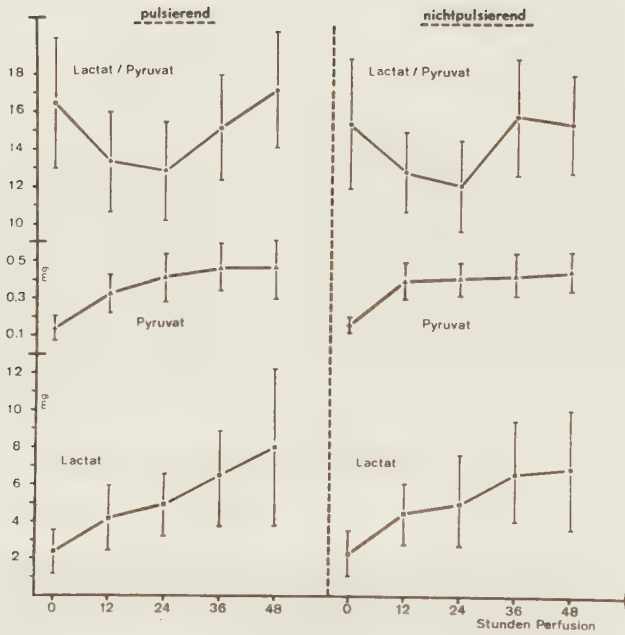


Abb.6 Lactat-, Pyruvatkonzentrationen und Lactat/Pyruvat-
Quotient während 48 Stunden Perfusion
(Mittelwerte und Standardabweichung; n = 18)

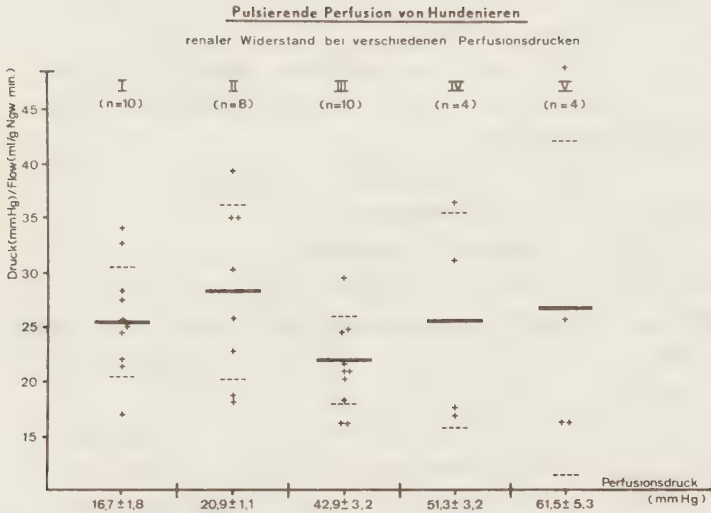


Abb.7a Pulsierende Perfusion von Hundenieren: renaler Widerstand bei verschiedenen Perfusionsdrucken. Nach (37).

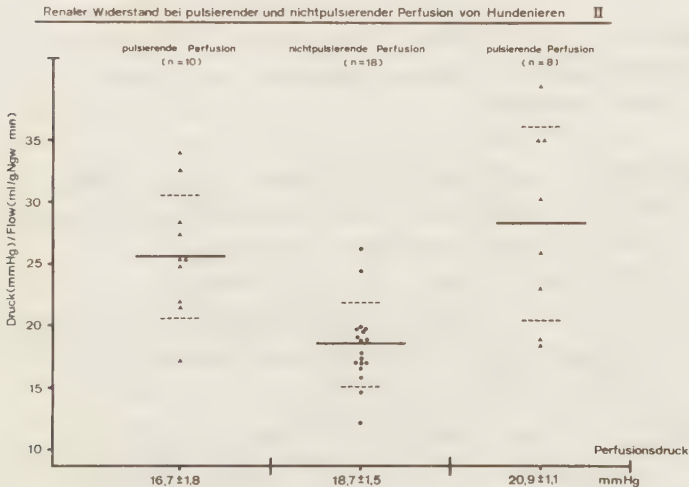


Abb.7b Renaler Widerstand bei pulsierender und nichtpulsierender Perfusion von Hundenieren. Nach (37).

Literaturverzeichnis

1. ABOUNA, G.M., F. LIM, J.S. COOK, W. GRUBB, S. CRAIG,
H.R. SEIBEL, D.M. HUME: Three - day canine kidney
preservation
Surgery 71, 436 (1972)
2. ACKERMAN, J.R., C.N. BARNARD:
Successful storage of kidneys
Brit. J. Surg. 53, 525 (1966)
3. BANK, N., B.F. MUTZ, H.S. AYNEJIAN: The role of leakage
of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning
J. clin. Invest. 46, 695 (1967)
4. BARRY, K.G., R.J. MAZZE, F.D. SCHWARTZ: Prevention
of surgical oliguria and renal hemodynamic suppression
by sustained hydration
New Engl. J. Med. 270, 1371 (1964)
5. BAYLISS, W.M.: On the local reaction of the arterial
wall to changes of internal pressure
J. Physiol. (London) 28, 220 (1902)
6. BELZER, F.O., Y. HATSUMI, B.S. PARK, R.M. VETTO:
Factors influencing renal blood flow during isolated
perfusion
Surg. Forum 15, 222 (1964)
7. BELZER, F.O., B.S. ASHBY, P.F. GUYLASSY, M. POWELL:
Successful seventeen - hour preservation and transplantation
of a human cadaver kidney
New Engl. J. Med. 278, 608 (1968)
8. BELZER, F.O., B.S. ASHBY, J.E. DUNPHY: 24 - hour and
72 - hour preservation of canine kidneys
Lancet II (1967), 536
9. BELZER, F.O., B.S. ASHBY, G.L. DOWNES: Lactic acid
dehydrogenase as an index of future function of
cadaver kidneys during isolated perfusion
Surg. Forum 19, 205 (1968)

10. BELZER, F.O., B.S. ASHBY, J.S. HUANG, J.E. DUNPHY:
Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion
Ann. Surg. 168, 382 (1968)
11. BELZER, F.O., T.W. REED, J.P. PRYOR, S.L. KOUNTZ;
J.E. DUNPHY: Cause of renal injury in kidneys
obtained from cadaver donors
Surg. Gyn. Obstet. 130, 467 (1970)
12. BELZER, F.O., S.L. KOUNTZ: Preservation and transplantation of human cadaver kidneys: A two year experience
Ann. Surg. 172, 394 (1970)
13. BELZER, F.O., R.T. SCHWEIZER, R. HOFFMAN, S.L. KOUNTZ:
Preservation and transplantation of human cadaver kidneys
Transpl. 14, 363 (1972)
14. BELZER, F.O., R. HOFFMAN, J. HUANG, G. DOWNES:
Endothelial damage in perfused dog kidneys and cold sensitivity of vascular Na - K - ATPase
Cryobiol. 9, 457 (1972)
15. BETT, M.M., J.D. SKAGGS, G. JOHNSTON, F.B. HERSHEY:
Lactic acid dehydrogenase activity of dog plasma and urine following renal injury
Surg. Forum 9, 65 (1959)
16. CLAESS, G., J. BLOHME, L.E. GELIN, A. GUSTAVSON, CH. HENDRIKSON, B. STORM: Clinical experience of long - time preservation of cadaver kidneys
Paper read at the swed. med. conference, Stockholm 1971 / ed. Rahms Bocktryck AB., Lund
17. COLLINS, G.M., M. BRAVO-SHUGARMAN, P. TERASAKI, Z. BRAF, A.G.R. SHEIL, G. WILLIAMS: Kidney preservation for transportation: IV. 8000 mile international air transport
Aust. N. Z. J. Surg. 40, 195 (1970)

18. COLLINS, G.M., L.C.J. HARTLEY, G.J.A. CLUNIE: Kidney preservation for transportation: V. Comparison of perfusates for hypothermic storage
Med. J. Austr. 1, 1171 (1971)
19. COLLSTE, H., CH. BJORKEN, A. NORR, CH.G. GROTH: Renal preservation: perfusion with albumin solutions
Acta chir. scand. 137, 381 (1971)
20. COOPERMAN, A.M., D.C. McILRATH, K.E. HOLLEY, F.T. MAHER: Succesful 24 - hour preservation of canine kidneys
Surg. 70, 339 (1971)
21. CZOK, R., W. LAMPRECHT: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat. in: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II, 1407
Verlag Chemie, Weinheim (1970)
22. DALTON, M.L.jr., R.T. McCARTY, K.E. WOODWARD, T.G. BARILA: The effect of pulsatile flow on renal blood flow during extracorporeal circulation
Surg. 58, 840 (1965)
23. DEETJEN, P., H. SONNENBERGER: Der tubuläre Transport von PAH. Mikroperfusionsversuche am Einzelnephron der Rattenniere in situ
Arch. ges Physiol. 285, 35 (1965)
24. EAD, H.W., J.H. GREEN, E. NEIL: The comparison of the effects of pulsatile and nonpulsatile blood flow through the carotid sinus on the reflexogenic activity in the sinus baroreceptors in the cat.
J. Physiol. (London) 118, 509 (1952)
25. ENERSON, D.M.: Cellular swelling: I. Hypothermia, graded hypoxia and the osmotic effects of low molecular weight dextran on isolated tissues
Ann. Surg. 163, 169 (1966)
26. FELDMAN, S.A.: Profond hypothermia
Brit. J. Anesthesia 43, 244 (1971)

27. FLORES, J., D.R. DIBONA, C.H. BECK, A. LEAF: The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute
J. clin. Invest. 51, 118 (1972)
28. FÜHR, J., J. KACZMARCZYK, C.D. KRÜTTGEN: Einfache colorimetrische Methode zur Inulinbestimmung für Nieren - Clearanceuntersuchungen bei Stoffwechselfgesunden und Diabetikern
Klin. Wschr. 25, 729 (1955)
29. GESELL, R.A.: On the relation of pulse pressure to renal secretion
Amer. J. Physiol. 32, 70 (1913)
30. GOODYER, A.V.N., W.W.L. GLENN: Relation of arterial pulse pressure to renal function
Amer. J. Physiol. 167, 689 (1951)
31. GRUNDMANN, R., G. LIEBAU, H. WURZER, H. PICHLMAIER: Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren: Der Verlauf des Lactat/Pyruvat - Quotienten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen
Res. exp. Med. 158, 211 (1972)
32. GRUNDMANN, R., T. LANDES, H. PICHLMAIER: 48 - 72 Stunden Konservierung von Hundenieren durch hypotherme nichtpulsierende Perfusion
Klin. Wschr. 50, 1141 (1972)
33. GRUNDMANN, R., H. PICHLMAIER: Preservation of canine kidneys with hypothermic nonpulsatile perfusion
Arch. Surg. 106, 301 (1973)
34. GRUNDMANN, R., F. SPELSBERG, T. LANDES, H. PICHLMAIER: Hypotherme pulsatile perfusion von Hundenieren: 96 Stunden Konservierung durch Perfusataustausch
Res. exp. Med. 160, 45 (1973)
35. GRUNDMANN, R., H. PICHLMAIER: LDH - release in various experimental conditions as criterion for the viability of the hypothermic perfused kidney
Res. exp. Med. 159, 298 (1973)

36. GRUNDMANN, R., F. BERR, H. PITSCHI, R. KIRCHHOFF, H. PICHLMAYER: Ninety-six - hour preservation of canine kidneys
Transpl. 17, 299 (1974)
37. GRUNDMANN, R., M. RAAB, E. MEUSEL, R. KIRCHHOFF, H. PICHLMAYER: Analysis of the optimal perfusion pressure and flow rate of the renal vascular resistance and oxygen consumption in the hypothermic perfused kidney
Surg. 77, 451 (1975)
38. HALLEY, M.M., K. REEMTSMA, O. CREECH jr.: Cerebral blood flow, metabolism and brain volume in extra-corporeal circulation
J. Thorac. Surg. 36, 506 (1958)
39. HANSSON, L.O.: Platelet aggregation induced by hypothermia or tissue extracts as a cause of renal vascular obstruction
Acta chir. scand. 129, 16 (1965)
40. HARTMANN, H., S.L. ORSKOV, H. REIN: Gefäßreaktionen der Niere im Verlauf allgemeiner Kreislaufregulationsvorgänge
Arch. ges. Physiol. 238, 239 (1937)
41. HELD, K., W. NIEDERMAYER, U. GOTTSTEIN: Die Hirndurchblutung bei nichtpulsierender Perfusion
Z. f. Kreislaufforsch. 60, 366 (1971)
42. HENDLEY, E.D., A.A. SCHILLER: Change in capillary permeability during hypoxemic perfusion of rat hindlegs
Amer. J. Physiol. 179, 216 (1971)
43. HIERHOLZER, E., V. ZÜHLKE, M. HÖLSCHER, W. DIETZ: Veränderungen der energiereichen Phosphate des Gewebes während verschiedener Zeitpunkte und Methoden der experimentellen und klinischen Nierenkonservierung
Langenbecks Arch. Chir.
Suppl. Chir. Forum R. 147 (1973)

44. HOHORST, H.J.: L-(+)-Lactat. Bestimmung mit Lactat-dehydrogenase und NAD. in: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, S. 1425 Verlag Chemie, Weinheim (1970)
45. HOOKER, D.R.: A study of the isolated kidney - The influence of pulse pressure upon renal function Amer. J. Physiol. 27, 24 (1910)
46. HUANG, J.S., G.L. DOWNES, G.L. CHILDRESS, J.M. FELTS, F.O. BELZER: Oxidation of C¹⁴-labeled substrates by dog kidney cortex at 10° and 38°C Cryobiology II, 387 (1974)
47. HUCKABEE, W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism J. clin. Invest. 37, 244 (1958)
48. Humphries, A.L.: Organ preservation: a review Transpl. 5, 1138 (1966)
49. HUMPHRIES, A.L., R. RUSSELL, L. STODDARD, W.H. MORETZ: Three day kidney preservation: Perfusion of kidneys with hypothermic diluted blood or plasma Surg. 63, 646 (1968)
50. HUSEMANN, B.: Funktionsprüfungen an der isolierten Niere Langenbecks Arch. Chir. 324, 247 (1969)
51. JOHNSON, R.W.G., M. ANDERSON, R.M.R. TAYLOR, J. SWINNEY, C.T.G. FLEAR, S.G.H. MURRAY: Evaluation of a new perfusion solution for kidney preservation Transpl. 13, 270 (1972)
52. KARMEN, A., F. WROBLEWSKI, J.S. LaDUE: Transaminase activity in human blood J. clin. Invest. 34, 126 (1955)
53. KEDEM, O., A. KATCHALSKY: Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes Biophys. Acta (Amsterdam) 27, 299 (1958)

54. KESTON, A.: Abstract of papers, p. 31c
129th Meeting Amer. Chem. Soc. (1956)
55. KIMBEL, K.H.: Mikromethode zur Bestimmung der p-Amino-Hippursäure aus dem Kapillarblut
Klin. Wschr. 32, 566 (1954)
56. LANDGREN, S.: On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors
Acta physiol. scand. 23, 158 (1951)
57. LASSEN, N.A., O. MUNCK, J.H. THAYSSSEN: Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney
Acta physiol. scand. 51, 371 (1961)
58. LEAF, A.: On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro
Biochem. J. 62, 241 (1956)
59. LEAF, A.: Cell swelling. A factor in ischemic tissue injury
Circulation 48, 455 (1973)
60. LEE, J.B., V.K. VANCE, G.F. CAHILL jr.: Metabolism of C¹⁴-labeled substrates in rabbit kidney cortex and medulla
Amer. J. Physiol. 203, 27 (1962)
61. LEVY, M.N.: Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney
Amer. J. Physiol. 197, 1111 (1959)
62. LIEBAU, G., R. GRUNDMANN, H. PICHLMAIER: Vitalitätskriterien isoliert perfundierter Hundenieren
Langenbecks Arch. Chir. 329, 976 (1971)
63. LØKKEGAARD, H., N.G. HANSEN, R.I. HANSEN, E. HASSELAGGER, B. NERSTRØM, F. RASMUSSEN: Kidney preservation with pulsatile and nonpulsatile hypothermic serum perfusion
Acta med. scand. 188, 245 (1970)

64. LØKKEGAARD, H., N.G. HANSEN, R.I. HANSEN, E. HASSELAGGER, B. NERSTRØM, F. RASMUSSEN: Further experience with kidney preservation for 24 hours using continuous hypothermic perfusion
Acta med. scand. 191, 191 (1972)
65. MANDELBAUM, J., J. BERRY, M. SILBERT, W.H. BURNS, C. ROTHE: Regional blood flow during pulsatile and nonpulsatile perfusion
Arch. Surg. 91, 771 (1965)
66. MANY, M., H.S. SOROFF, W.C. BIRTWELL, F. GIRON, H. WISE, R. A. DETERLING: The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow: II. Effects on renal function
Arch. Surg. 95, 762 (1967)
67. MANY, M., H.S. SOROFF, W.C. BIRTWELL, H.M. WISE, R. A. DETERLING: The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow: III. Effects of unilateral renal artery depulsation
Arch. Surg. 97, 917 (1968)
68. MARTIN, D.R., D.F. SCOTT, G.L. DOWNES, F.O. BELZER: Primary cause of unsuccessful liver and heart preservation. Cold sensitivity of ATPase - system
Ann. Surg. 175, 111 (1972)
69. MENDLER, N., H.J. REULEN, W. BRENDDEL: Cold swelling and energy metabolism in the hypothermic brain of rats and dogs. in: Hibernation - Hypothermia, Perspectives and Challenges / Elsevier Publishing Comp., Amsterdam - London - New York (1972)
70. NAJARIAN, J.S., P.P. GUYLASSY, R.J. STONEY, G. DUFFY, P. BRAUNSTEIN: Protection of the donor kidney during homotransplantation
Ann. Surg. 164, 398 (1964)
71. NAGEL, W., F. WILLIG, F.H. SCHMIDT
Klin. Wschr. 42, 447 (1964)

72. NAKAYAMA, K., T. TAMIYA, K. YAMAMOTO, T. IZUMI, S. AKI-MOTO, S. HASHIZUME, T. IIMORI, M. ODAKA, C. YAZAWA: High amplitude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics
Surg. 54, 798 (1963)
73. OGATA, T., A. NONOYAMA, J. TAKEDA, H. SASAKI: A comparative study of the effectiveness of pulsatile and nonpulsatile flow in extracorporeal circulation
Arch. Japan. Chir. 29, 59 (1960)
74. PAINTAL, A.S.: Vagal afferent fibers
Ergeb. Physiol. 52, 74 (1963)
75. PAQUET, K.J.: Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der isolierten Niere bei pulsatorischer und kontinuierlicher Perfusion
Bruns Beitr. klin. Chir. 211, 463 (1965)
76. PARSON, R.J., P.D. McMASTER: Effect of pulse upon formation and flow of lymph
J. exper. Med. 68, 869 (1938)
77. PEGG, D.E., C.J. GREEN: Renal preservation by hypothermic perfusion: I. The importance of pressure control
Cryobiol. 10, 56 (1973)
78. PETERS, G., F. ROCH-RAMEL: Furosemide
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd.24, 387
Springer Verlag, Berlin (1969)
79. RAAB, W.: Enzymes and isoenzymes in urine. in: Aktuelle Probleme der klinischen Biochemie, Bd.II, 17ff.
Springer Verlag, Berlin (1969)
80. RANDALL, J.E., R.W. STACY: Pulsatile and steady pressure - flow relations in the vascular bed of the hind leg of the dog
Am. J. Physiol. 185, 351 (1965)
81. RITTER, E.R.: Pressure/flow relations in the kidney. Alleged effects of pulse pressure
Am. J. Physiol. 168, 480 (1952)

82. ROSEN, S.M., B.P. TRUNINGER, H.R. KRIEK, J.E. MURRAY,
J.P. MERILL: Intrarenal distribution of blood
flow in the transplanted dog kidney: Effect of
denervation and rejection
J. clin. Invest. 46, 1239 (1967)
83. RUDOLF, L.E., J. HAHN, A.O. DELL:
Perfusate composition in organ preservation
Transpl. Proc. 3, 626 (1971)
84. SACKS, S.A., P.H. PETRITSCH, J.J. KAUFMAN: Canine
kidney preservation using a new perfusate
Lancet I (1973), 1024
85. SELKURT, E.E.: Comparison of renal clearances with
direct renal blood flow under control conditions
and following renal ischemia
Am. J. Physiol. 145, 376 (1946)
86. SELKURT, E.E.: Effect of pulse pressure and mean
arterial pressure modification on renal hemo-
dynamics and electrolyte and water excretion
Circulation 4, 541 (1951)
87. SELLS, R.A., J.R. PENA: Preservation of cadaveric
kidneys for transplantation
Lancet II (1970), 539
88. SELLS, R.A., G.M. McLOUGHLIN: Cation homeostasis as
an index of viability of kidneys preserved on a
fluidic pump circuit. in: PEGG, D.E.: Organ pre-
servation, p. 208 / Churchill Livingstone,
Edinburgh and London (1973)
89. SHEPARD, R.B., D.C. SIMPSON, J.F. SHARP:
Energy equivalent pressure
Arch. Surg. 93, 730 (1966)
90. SHORROCK, J., H. HILLMAN: Viscosity of rat blood
between the temperatures of 2 and 35°C
Cryobiol. 5, 324 (1969)

91. SMITH, H.W.: The kidney: Structure and function in health and disease, p. 339
Oxford University Press, New York (1951)
92. SOROFF, H.S., M. MANY, W.C. BIRTWELL, F. GIRON, R.A. DETERLING: Hemodynamic effects of pulsatile and nonpulsatile blood flow: II. Selective depulsation of the aortic arch and brachiocephalic trunk
Arch. Surg. 98, 321 (1969)
93. SSENTJURIN, B.S.: Über die Wirkung von Giften auf die Gefäße des isolierten Ohrs bei konstantem und pulsierendem Flüssigkeitsstrom
Arch. ges. Physiol. 215, 683 (1927)
94. STONE, H.H., M. NUSSBAUM, W.S. DONELLY, H.F. ZINSSER: Lactate and pyruvate differences across the brain of man during cardiopulmonary bypass
Circulation 36, Suppl. II, 244 (1967)
95. SWANK, R.L., J.H. FELLMAN, W.W. HISSSEN: Aggregation of blood cells by 5-hydroxytryptamine
Circ. Res. 13, 392 (1963)
96. SYKES, B.J., J. HOLE, W.G. SCHENKE jr.: An experimental study into the validity of clearance methods of measuring renal blood flow
Surg. Gyn. Obstet. 135, 877 (1972)
97. THURAU, K., K. KRAMER: Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufs
Arch. ges. Physiol. 268, 188 (1959)
98. THURAU, K., E. WOBER: Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsänderung in der Niere
Arch. ges. Physiol. 274, 553 (1962)
99. USSING, H.H.: Transport between cells and their surroundings. h) kidney cortex slices
Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd.13
Springer Verlag, Berlin (1960)

100. WEICHSELBAUM, T.E.
Amer. J. clin. Path. 16, 40 (1946)
101. WHITE, R.J., M.S. ALBIN, E. DAVIDSON, D. YASON:
Production of lactate and pyruvate by the brain:
Accumulation of lactate and pyruvate in the re-
cycling circulation of the isolated brain
Surg. 64, 60 (1968)
102. WILKENS, H., W. REGELSON, F.S. HOFFMEISTER: The
physiologic importance of pulsatile blood flow
New Engl. J. Med. 276, 433 (1962)
103. WOLLMAN, H., G.W. STEPHEN, A.J. CLEMENT, G.K. DANIEL-
SON: Cerebral blood flow in man during extra-
corporeal circulation
J. Thor. Surg. 52, 558 (1966)
104. WOODS, J.E.: Successful 3- to 7-day preservation of
canine kidneys
Arch. Surg. 102, 614 (1971)
105. Workshop on organ preservation
Report of meeting
Surg. 69, 321 (1971)
106. WROBLEWSKI, F., J.S. LADUE
Proc. soc. exp. Biol. Med. 90, 210 (1955)

Lebenslauf

Ich wurde am 12. März 1950 als dritter Sohn des praktischen Arztes Dr. Hans Berr und seiner Frau Auguste, geb. Scheller, in Piflas bei Landshut geboren. 1956 kam ich in die St. Nikola - Volksschule in Landshut, von der ich nach vier Jahren ins humanistische Hans-Carossa-Gymnasium in Landshut übertrat. Neun Jahre später, im Sommer 1969, legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Herbst 1969 nahm ich das Medizinstudium in München auf, bestand im Frühjahr 1972 die ärztliche Vorprüfung. An der Chirurgischen Universitätsklinik in München, im Centre Hospitalier in Rodez / Aveyron und am Städtischen Krankenhaus Landshut habe ich insgesamt 15 Wochen famuliert.

Im Frühjahr 1975 werde ich in München in das Staatsexamen gehen.

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Pichlmaier möchte ich für die Überlassung des Themas und die wohlwollende Förderung meiner Untersuchungen besonders danken.

Größten Dank schulde ich Herrn Dr. R. Grundmann für die ständige Anleitung und Betreuung bei der Durchführung der Versuche und Fertigstellung der Arbeit; ebenso sei Herrn Prof. Dr. Bohle, Pathologisches Institut der Universität Tübingen, für die histologische Untersuchung der Präparate herzlich gedankt.

Mein Dank gilt ferner Frau D. Braune und Frl. A. Palleis für die Ausführung der Labormessungen.

